

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Implantación de un plan de actuación para reducir los
tiempos de atención intrahospitalarios de los pacientes con
ictus agudo: "cada minuto cuenta"**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana María Iglesias Mohedano

Directores

**Antonio Carmelo Gil Núñez
Miguel Ángel García Fernández**

**Madrid
Ed. electrónica 2019**



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**IMPLANTACIÓN DE UN PLAN DE ACTUACIÓN PARA
REDUCIR LOS TIEMPOS DE ATENCIÓN
INTRAHOSPITALARIOS DE LOS PACIENTES CON
ICTUS AGUDO: “CADA MINUTO CUENTA”.**

Tesis doctoral presentada por Ana María Iglesias
Mohedano para optar al Grado de Doctor.

Directores:

Antonio Carmelo Gil Núñez
Miguel Angel García Fernández

Tutor:

Miguel Angel García Fernández

Madrid 2018

*“A los pacientes diagnosticados de ictus...
seguimos luchando”.*

AGRADECIMIENTOS

A Antonio Gil Núñez por su gran dedicación a los pacientes con ictus. Por ayudarme a comprender cada día mejor la Enfermedad Cerebrovascular, desde los aspectos técnicos a los más humanos. Por creer en las personas y hacerlas crecer desde la experiencia, la ilusión y el cariño.

A Miguel Angel García por su gran disposición, su experiencia y sus consejos.

A Andrés García por su capacidad para enseñar y transmitir ilusión con el objetivo de mejorar cada día. Sin su ayuda y dedicación, este proyecto no hubiese sido posible.

A mis compañeros del equipo de neurología vascular por su apoyo en los momentos difíciles y por la confianza depositada en mí estos años.

A todos los miembros del Equipo de Neurología, en especial a los Residentes por su entusiasmo y colaboración.

A todo el equipo de enfermería de Neurología, Radiología y Urgencias por su inestimable ayuda y disposición.

Al equipo de Neurorradiología Intervencionista por su apoyo y colaboración indispensable.

A mis coherres de especialidad Fernando Romero, Adriana Muñoz y Raúl Domínguez por haber colaborado activamente en los inicios del proyecto y porque he tenido la suerte de formar equipo con unos de los mejores neurólogos del momento.

A todos los defensores del “tiempo es cerebro” que trabajan en el hospital y que mejoran cada día con su esfuerzo la atención a los pacientes con ictus.

A Jose María Bellón por su asesoramiento en la estadística.

A mis padres Primi y Segundo, mis referentes hoy y siempre, por creer en mí y en mis proyectos con ilusión. A mis hermanos Javi y Miguel por estar siempre y en todas las circunstancias. A Amparo por sus grandes consejos e inestimable ayuda.

A Raúl, por su apoyo incondicional y por hacerme mejor persona cada día. A Susi, Jose Luis, y María Jesús por su cariño.

1. *ÍNDICE*

1. ÍNDICE	4
2. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	8
3. RESUMEN / SUMMARY	12
4. INTRODUCCIÓN	23
4.1. <i>DEFINICIÓN DE ICTUS.</i>	24
4.1.1. El ictus isquémico. Clasificación.	24
4.2. <i>EL ICTUS, UN PROBLEMA DE SALUD MUNDIAL.</i>	26
4.3. <i>TRATAMIENTO DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO.</i>	28
4.3.1. Uso de la trombólisis intravenosa basado en la evidencia.	28
4.3.2. La superioridad del tratamiento combinado.	30
4.3.3. El ingreso en la Unidad de Ictus, el tratamiento más eficiente.	32
4.4. <i>LA IMPORTANCIA DEL TIEMPO EN EL TRATAMIENTO DEL ICTUS ISQUÉMICO, "TIEMPO ES CEREBRO".</i>	34
4.4.1. Tiempo y eficacia del tratamiento en fase aguda.	35
4.4.2. La penumbra y la neuroimagen avanzada.	38
4.5. <i>LA ATENCIÓN AL ICTUS, UNA CADENA DE SUPERVIVENCIA.</i>	40
4.5.1. La atención prehospitalaria y el Código Ictus.	40
4.5.2. La atención intrahospitalaria.	42
4.5.3. La organización del tiempo desde el inicio al tratamiento y la definición de objetivos temporales.	44
4.6. <i>ORGANIZACIÓN DE LA ATENCIÓN AL ICTUS EN LA COMUNIDAD DE MADRID.</i>	46
4.6.1. Plan de Atención al Paciente con Ictus de la Comunidad de Madrid.	46
4.6.2. El modelo de Código Ictus.	47
4.6.3. Niveles asistenciales y organización de la Red Asistencial.	48
4.7. <i>JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO: EL TIEMPO HASTA EL TRATAMIENTO Y LAS NUEVAS EXIGENCIAS DE LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL.</i>	50
5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	52
6. MATERIAL Y MÉTODOS	55
6.1. <i>DISEÑO DEL ESTUDIO.</i>	56
6.1.1. Cronograma.	56
6.1.2. Análisis del período preintervención y punto de partida.	57
6.1.3. Nuevo Protocolo de Actuación.	58
6.2. <i>POBLACIÓN DE ESTUDIO.</i>	63

6.2.1. Criterios de inclusión.	63
6.2.2. Criterios de exclusión.	64
6.3. <i>VARIABLES ANALIZADAS.</i>	64
6.3.1. Recogidas en todos los pacientes potencialmente candidatos a tratamiento revascularizador.	64
6.3.2. Recogidas sólo en pacientes tratados con TIV.	65
6.3.3. Recogidas sólo en pacientes tratados con trombectomía mecánica.	66
6.4. <i>RECOGIDA DE DATOS.</i>	66
6.5. <i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.</i>	68
6.6. <i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DEL TRATAMIENTO REVASCULARIZADOR.</i>	69
6.7. <i>ASPECTOS ÉTICOS. FINANCIACIÓN.</i>	69
7. RESULTADOS	70
7.1. <i>COMPARACIÓN DE LOS TIEMPOS DE ACTUACIÓN ANTES/DESPUÉS.</i>	71
7.1.1. Características demográficas y basales.	71
7.1.2. Análisis de los Tiempos de Actuación.	71
7.1.3. Seguridad del Nuevo Protocolo.	78
7.1.4. Análisis del pronóstico funcional funcional a los 3 meses y su relación con el tiempo hasta el tratamiento.	78
7.2. <i>ANÁLISIS DE LA ADHERENCIA AL NUEVO PROTOCOLO.</i>	82
7.2.1. Puesta en Marcha del protocolo.	82
7.2.2. Seguimiento de los pacientes tratados con trombólisis intravenosa.	83
7.3. <i>CUANTIFICACIÓN DEL IMPACTO DE LAS NUEVAS MEDIDAS EN LOS TIEMPOS DE ACTUACION INTRAHOSPITALARIOS.</i>	85
7.3.1. Impacto en el Tiempo Puerta-TC del global de pacientes atendidos como Código Ictus.	85
7.3.2. Impacto en los Tiempos TC-Aguja y Puerta-Aguja.	88
7.3.3. “Efecto de fin de ventana”.	94
7.4. <i>TIEMPOS DE ACTUACIÓN EN EL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR.</i>	95
7.4.1. Características demográficas y basales de los pacientes tratados con trombectomía mecánica.	95
7.4.2. Comparación de los tiempos de actuación Antes/Después.	96
7.4.3. Análisis del impacto del tratamiento previo con trombólisis intravenosa en el tiempo al inicio del tratamiento endovascular.	96

8. DISCUSIÓN	98
8.1. <i>TIEMPOS DE ACTUACIÓN INTRAHOSPITALARIOS, LA TENDENCIA ACTUAL.</i>	99
8.2. <i>FACTORES DE DEMORA IDENTIFICADOS EN LA ADMINISTRACIÓN DE TERAPIAS DE REPERFUSIÓN.</i>	103
8.2.1. Factores relacionados con las características del paciente.	103
8.2.2. Factores de demora intrahospitalarios.	105
8.3. <i>MEDIDAS PARA ACORTAR EL TIEMPO AL TRATAMIENTO RECANALIZADOR.</i>	110
8.3.1. Medidas para acortar el tiempo al tratamiento con TIV, ¿Cuáles son más eficaces?	110
8.3.2. Medidas para acortar el tiempo al tratamiento endovascular, ¿Son diferentes a las de la trombólisis intravenosa?	114
8.4. <i>MEJOR PRONÓSTICO FUNCIONAL Y OTROS BENEFICIOS DE ACORTAR EL TIEMPO HASTA EL TRATAMIENTO.</i>	115
8.5. <i>LIMITACIONES DEL ESTUDIO.</i>	118
8.6. <i>SIETE CLAVES PARA REDUCIR LOS TIEMPOS INTRAHOSPITALARIOS QUE NO SE ENCUENTRAN EN LAS GUÍAS CLÍNICAS.</i>	119
9. CONCLUSIONES	123
10. BIBLIOGRAFÍA	125
11. ABREVIATURAS	139
12. ANEXOS	141
12.1. <i>ANEXO I. FICHA DE RECOGIDA DE DATOS.</i>	142
12.2. <i>ANEXO II. CIRCUITO DE PACIENTES EN FASE AGUDA DEL ICTUS.</i>	143
12.3. <i>ANEXO III. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES DEL PERÍODO PREINTERVENCIÓN.</i>	144
13. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA	146
13.1. <i>COMUNICACIONES ORALES.</i>	147
13.2. <i>COMUNICACIONES PÓSTER.</i>	147
13.3. <i>ARTÍCULOS EN REVISTAS.</i>	148

2. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Atención al ictus isquémico agudo en el hospital antes y después de la introducción del Nuevo Protocolo.	61
Tabla 2. Resumen del calendario de implantación gradual de las medidas de mejora que forman parte del Nuevo Protocolo de Actuación.	62
Tabla 3. Características demográficas y basales de los pacientes incluidos antes y después de la introducción de las nuevas medidas.	72
Tabla 4. Comparación de los tiempos de actuación intrahospitalarios (mediana, RIQ) antes y después de la implantación del Nuevo Protocolo.	72
Tabla 5. Comparación del número de transformaciones hemorrágicas tras el tratamiento con TIV antes/después de las nuevas medidas.	78
Tabla 6. Relación entre el tiempo al tratamiento y el pronóstico funcional a los 3 meses de los pacientes tratados con trombólisis intravenosa.	81
Tabla 7. Características basales y diagnóstico final de los pacientes atendidos como código ictus durante el primer año de la puesta en marcha del Nuevo Protocolo.	86
Tabla 8. Comparación de los tiempos de actuación en los pacientes con y sin las Nuevas Medidas Puerta-TC realizadas.	87
Tabla 9. Análisis de regresión lineal univariante: Impacto de las nuevas medidas en el tiempo Puerta-TC de todos los pacientes atendidos como código ictus en el primer año de la puesta en marcha del Nuevo Protocolo.	88
Tabla 10. Comparación de los tiempos de actuación en los pacientes tratados con rt-PA con y sin las nuevas medidas TC-aguja realizadas.	90
Tabla 11. Análisis del impacto de las Nuevas Medidas en el tiempo TC-Aguja y Puerta-Aguja de los pacientes tratados.	93
Tabla 12. Comparación de las características demográficas y basales de los pacientes tratados con trombectomía mecánica antes y después del Nuevo Protocolo.	95
Tabla 13. Comparación de los tiempos de actuación intrahospitalarios (mediana, RIQ) Antes/Después en los pacientes tratados con trombectomía mecánica.	96
Tabla 14. Comparación de los tiempos de actuación y de la metodología de los registros unicéntricos publicados.	102
Tabla 15. Factores de demora en la administración de TIV descritos en la literatura.	106
Tabla 16 Medidas para acortar los tiempos al tratamiento revascularizador descritas.	111
Tabla 17. Análisis de los tiempos de actuación en los pacientes tratados con TIV en el período preintervención.	144
Tabla 18. Análisis de regresión en los pacientes tratados con TIV en el período preintervención.	145

FIGURAS

Figura 1. Algoritmo para la definición de un evento cerebrovascular debido a isquemia cerebral focal. Modificado de Sacco et al. 2013.	25
Figura 2. Relación entre el tiempo al tratamiento con TIV y la probabilidad de obtener buen pronóstico funcional (eRm 0-1) en el ictus isquémico agudo. Emberson et al. 2014.	37
Figura 3. Estructuración del tiempo desde el inicio de los síntomas al tratamiento con trombólisis intravenosa y/o tratamiento endovascular.	45
Figura 4. Cronograma del estudio.	57
Figura 5. Reuniones "feedback".	63
Figura 6. Porcentaje de pacientes tratados con Puerta-TC ≤ 25 minutos y ≤ 20 minutos según el objetivo de la AHA/ASA 2013 y su actualización reciente en el año 2018.	73
Figura 7. Tendencia del tiempo Puerta-TC dividida en cuatrimestres durante el período preintervención y postintervención respectivamente.	74
Figura 8. Se representa la tendencia del tiempo TC-aguja en cuatrimestres durante el período preintervención y postintervención respectivamente.	75
Figura 9. Porcentaje de pacientes tratados con tiempo Puerta-Aguja ≤ 60 minutos (objetivo AHA/ASA 2013); ≤ 45 minutos (objetivo AHA/ASA 2018); y ≤ 30 minutos antes y después del Nuevo Protocolo respectivamente.	75
Figura 10. Reducción progresiva del tiempo Puerta-Aguja (mediana, RIQ) antes y después de la introducción del Nuevo Protocolo de actuación (2009-2012 versus 2014-2017).	76
Figura 11. Evolución de la mediana del Tiempo Inicio-Puerta, Puerta-Aguja e Inicio-Aguja antes y después del Nuevo Protocolo (inicio de la intervención 2014). El tiempo Inicio-Aguja se ha reducido de forma significativa sin variación del tiempo de actuación prehospitalario.	77
Figura 12. Porcentaje de pacientes tratados según intervalo tiempo Inicio-Aguja antes y después del Nuevo Protocolo respectivamente: 0-60 min ($p=0.66$), 61-90 min ($p<0.001$), 91-120 min ($p=0.05$), 121-150 ($p=0.06$), 150-180 ($p<0.001$), 181-270 ($p=0.027$).	77
Figura 13. Comparación del pronóstico funcional a los 3 meses (escala Rankin modificada) en los pacientes tratados con TIV antes y después de la introducción del Nuevo Protocolo de actuación.	79
Figura 14. Cumplimiento de las nuevas medidas Puerta-TC en el global de pacientes atendidos como Código Ictus (expresado en porcentajes).	82
Figura 15. Cumplimiento de las nuevas medidas TC-aguja en los pacientes tratados en el primer año (expresado en porcentajes).	83
Figura 16. Porcentaje de cumplimiento de las nuevas medidas a lo largo del período de estudio.	84
Figura 17. Comparación del tiempo Puerta-Aguja y TC-aguja en los pacientes con y sin inicio de rt-PA en TC.	91

Figura 18. Relación lineal inversa entre el tiempo Inicio-Puerta y Puerta-Aguja en el período preintervención, “efecto de fin de ventana”	94
Figura 19. Ausencia de relación lineal entre el tiempo Inicio-Puerta y Puerta-Aguja en el período postintervención, desaparición del “efecto de fin de ventana”	94
Figura 20. Análisis del tiempo TC-punción femoral en los pacientes con y sin TIV previa.	97
Figura 21. Análisis del tiempo TC-punción femoral en los pacientes con TIV previa iniciada/no iniciada en TC.	97

3. RESUMEN / SUMMARY

RESUMEN

Introducción: “Tiempo es cerebro”. Los últimos metanálisis publicados sobre trombólisis intravenosa (TIV) continúan demostrando que el tiempo hasta el tratamiento es el factor más importante para el pronóstico funcional del paciente en el ictus isquémico agudo. Por eso es fundamental gestionar de forma correcta cada minuto desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento.

Dada la heterogeneidad de los protocolos intrahospitalarios, no es infrecuente que se pierda un tiempo muy valioso dentro de los hospitales. Sin embargo en los últimos años han sido publicados resultados de protocolos de actuación “ultrarrápidos” que han conseguido reducir el tiempo desde la llegada del paciente al hospital hasta la administración de la TIV (tiempo Puerta-Aguja) a 20 minutos de mediana, muy por debajo de los 60 minutos e incluso de los 45 minutos recomendados en las guías terapéuticas actuales. Existe una llamada en la literatura médica a que el tiempo Puerta-Aguja se sitúe actualmente por debajo de 30 minutos (“good is not enough”). En términos de gestión sanitaria, los protocolos “ultrarrápidos” han demostrado ser coste-eficientes y el tiempo Puerta-Aguja es considerado un indicador de calidad asistencial. Sin embargo no existen datos publicados hasta el momento de protocolos intrahospitalarios equiparables en nuestro medio.

Por otro lado aunque la TIV continúa siendo el primer paso en el tratamiento del ictus isquémico agudo, recientemente la superioridad del tratamiento combinado con rt-PA y trombectomía mecánica ha sido demostrada. Actualmente no sólo es importante iniciar la TIV lo antes posible, si no que resulta fundamental no retrasar el inicio del tratamiento endovascular cuando está indicado. En relación a lo anterior el tiempo Puerta-Aguja está siendo considerado un factor clave en el diseño de redes asistenciales más efectivas.

Hipótesis y Objetivos: Consideramos que la introducción de un Nuevo Protocolo de Actuación Intrahospitalario en el ictus agudo podría reducir los tiempos hasta el tratamiento en este centro y corregir los factores asociados a demoras en la administración de TIV detectados en el período previo. Los objetivos según la hipótesis anterior son los siguientes:

- *Objetivos principales:*

1. Analizar si la implantación de un Nuevo Protocolo de atención

intrahospitalario consigue reducir de forma segura y eficaz los tiempos hasta el tratamiento con trombólisis intravenosa de los pacientes con ictus agudo.

2. Comprobar si el Nuevo Protocolo corrige los factores asociados a demoras en la administración de trombólisis intravenosa identificados en el período previo.
- *Objetivos secundarios:*
3. Cuantificar el efecto en la reducción de la demora intrahospitalaria de cada intervención y su repercusión en los intervalos de tiempo Puerta-TC, TC-aguja y Puerta-Aguja.
4. Comprobar si el Nuevo Protocolo de actuación consigue reducir también los tiempos al inicio del tratamiento con trombectomía mecánica.
5. Analizar la relación del tiempo hasta el tratamiento y el pronóstico funcional a los 3 meses de los pacientes tratados en esta serie.

Material y métodos: Se diseñó un estudio unicéntrico antes/después. En la primera fase del estudio, se analizaron de forma retrospectiva los tiempos de actuación en pacientes tratados con TIV de forma consecutiva durante los años 2009-2012. A raíz de estos resultados se diseñó de forma prospectiva un Nuevo Protocolo de actuación en el ictus agudo. Las Nuevas Medidas se describen a continuación. Antes de la llegada del paciente: 1. Solicitud de los datos del paciente a los servicios de emergencias para revisión de antecedentes personales y solicitud de pruebas complementarias. Después de la llegada del paciente: 2. No realizar electrocardiograma (ECG) si no existe sospecha de alteración cardíaca. 3. Realización de angioTC antes del inicio de TIV sólo en determinados casos (dudas diagnósticas o sospecha de oclusión de arteria basilar). 4. No esperar el resultado del hemograma y coagulación de laboratorio si no existen sospecha de coagulopatía. 5. Inicio de TIV en mesa de TC tras la realización de TC simple. 6. Realización de angioTC inmediatamente tras el inicio de TIV para selección de pacientes para tratamiento endovascular. 7. Monitorización continua de los tiempos de actuación y reuniones mensuales con el equipo de neurología de guardia/enfermería. Las Nuevas Medidas se introdujeron de forma gradual iniciándose en Febrero de 2014 hasta la consolidación del inicio de TIV en mesa de TC (la última medida introducida) en Enero de 2017. Se recogieron de forma prospectiva los tiempos de actuación en los pacientes tratados con TIV desde Febrero de 2014 hasta Abril de 2017. Se compararon los tiempos de actuación de los pacientes tratados con TIV antes y

después del Nuevo Protocolo y se estudió si se habían corregido los factores asociados a demoras en el período previo. Se excluyeron ictus intrahospitalarios y pacientes trasladados de otros centros con pruebas complementarias realizadas. Se analizaron además la tendencia del tiempo Puerta-TC y TC-aguja mediante la creación de un modelo ARIMA. La seguridad del protocolo se evaluó mediante la recogida del número de transformaciones hemorrágicas y número de “*stroke mimics*” tratados.

Para analizar si existió relación con el tiempo al tratamiento y el pronóstico funcional a los 3 meses, se realizó un análisis de regresión logística para una puntuación en la escala Rankin modificada de 0-2 en el global de los pacientes tratados con TIV. Para cuantificar la eficacia de cada una de las medidas introducidas y su influencia en los intervalos Puerta-TC, TC-aguja y Puerta-Aguja se compararon los tiempos de actuación en los pacientes en los que se llevaron a cabo las medidas y en los que no. Los valores con una $p \leq 0.1$ fueron incluidos en el análisis de regresión multivariante.

Dada la evidencia del tratamiento endovascular demostrada en el año 2015, se analizaron los tiempos de actuación antes/después en el global de pacientes tratados con trombectomía mecánica en el centro.

Resultados: 239 pacientes fueron incluidos antes y 222 después. Los tiempos de actuación intra-hospitalarios antes/después fueron los siguientes [mediana, (rango intercuartílico)]: tiempo Puerta-TC 17 (13-24,75)/ 15 (11.7-20), $p < 0.001$; tiempo TC-Aguja 34 (26-47)/ 18 (13-25), $p < 0.001$; tiempo Puerta-Aguja 52 (43-70)/ 34 (28-45), $p < 0.001$;

La mediana del tiempo Puerta-Aguja se redujo gradualmente hasta 27 minutos en el último cuatrimestre del estudio con la consolidación del inicio del bolo de rt-PA en la mesa de TC (reducción de hasta un 48% con respecto al período previo, $p < 0.001$).

Según el último objetivo establecido recientemente (guía AHA/ASA 2018) el tiempo Puerta-TC se situó por debajo de 20 minutos en el 62.8% de los casos antes y en el 78.8% después de la intervención, ($p < 0.001$). Con respecto al tiempo Puerta-Aguja, en un 21.6% de los pacientes se situó por debajo de 45 minutos antes del Nuevo Protocolo y en un 68.2% después, ($p < 0.001$). Por otro lado, en un 5.4% frente a un 37.4% el tiempo Puerta-Aguja fue menor o igual a 30 minutos ($p < 0.001$).

El tiempo global desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento con TIV (tiempo Inicio-Aguja) se redujo en 26 minutos de mediana sin variación del intervalo Inicio-Puerta ($p<0.001$). Además se objetivó un aumento del porcentaje de pacientes tratados dentro de los primeros 90 minutos desde el inicio de los síntomas (5.8% versus 23.4%, $p<0.001$). El tratamiento dentro de este intervalo temporal se asoció a mejor pronóstico funcional a los 3 meses de forma significativa [odds ratio 2.19 (1.14-4.15), ($p<0.016$)] con respecto al resto de intervalos temporales.

Hubo menor número de transformaciones hemorrágicas globalmente (15.9% versus 9%, $p=0.028$) y de hemorragias sintomáticas en el grupo postintervención (4.2% antes y 2.7% $p=0.63$). El porcentaje de *stroke mimics* tratados se situó en 2.3%.

La espera de coagulación de laboratorio fue el factor de demora intrahospitalario más marcado, produciendo un retraso del tiempo Puerta-Aguja de hasta un 28% más, [B 12.32, (7.11 – 17.53), $p<0.001$]. El inicio de bolo en TC fue el factor que más redujo el tiempo de actuación intrahospitalario [- 29%, B -12.91 (-0.29 - -18.08) $p<0.001$].

Tras la introducción de las Nuevas Medidas ya no se objetivó una correlación inversa entre el tiempo Inicio-Puerta y Puerta-Aguja lo que se traduce en una desaparición del “efecto de fin de ventana” (coeficiente de correlación post-intervención -0.001, $p=0.98$). Por otro lado, aunque el angioTC continua retrasando el tiempo Puerta-Aguja de forma significativa, fue realizado antes de la TIV en menos pacientes (34% versus 15.5%, $p<0.001$) y actualmente se realiza después del inicio de rt-PA en mesa de TC de forma inmediata para la selección de pacientes para tratamiento endovascular.

En cuanto al tratamiento endovascular, 17 pacientes fueron tratados antes del Nuevo Protocolo y 32 pacientes después. Se objetivó una disminución significativa del tiempo desde la llegada del paciente a urgencias hasta el inicio de este tratamiento (punción femoral). Los tiempos de actuación antes y después fueron los siguientes (mediana, RIQ): tiempo Puerta-Punción femoral 106 (62-138)/ 52.5 (93-155.2), $p<0.001$; TC-Punción femoral 122 (86.5-159)/ 75.5 (56-94.5), $p<0.001$. Sin embargo no se produjeron cambios en la duración del procedimiento ($p=0.26$).

Conclusiones:

1. El Nuevo Protocolo de Actuación ha disminuido de forma eficaz y segura los tiempos intrahospitalarios de atención al ictus isquémico tratado con

trombólisis intravenosa. La mediana de tiempo Puerta-Aguja se sitúa actualmente con todas las medidas introducidas por debajo de los 30 minutos, objetivo establecido por los centros de excelencia en el tratamiento del ictus.

2. Las nuevas medidas han sido eficaces para eliminar los factores de demora intrahospitalarios detectados en el período previo. Se ha objetivado la desaparición del “efecto de fin de ventana” y se ha detectado un descenso significativo en la realización de angioTC antes del inicio de TIV. Actualmente se realiza tras el inicio de rt-PA en mesa de TC.
3. El global de pacientes atendidos como Código Ictus pueden beneficiarse de las nuevas medidas obteniendo un menor tiempo desde la llegada a la realización de la neuroimagen. En los pacientes finalmente tratados con trombólisis intravenosa, la medida más eficaz para reducir el tiempo Puerta-Aguja fue el inicio de rt-PA en mesa de TC. La espera de la coagulación de laboratorio fue identificada como el factor intrahospitalario asociado a mayor demora.
4. El Nuevo Protocolo también ha reducido los tiempos de actuación al inicio del tratamiento endovascular de forma significativa. Sin embargo futuras medidas deben ser puestas en marcha con el fin de disminuir el tiempo global a la recanalización.
5. El tratamiento en los primeros 90 minutos desde el inicio de los síntomas se relacionó de forma independiente con un mejor pronóstico funcional (eRm 0-2) a los 3 meses. Tras la introducción de las nuevas medidas más pacientes son tratados dentro de este intervalo temporal de forma significativa. La disminución del tiempo Inicio-Aguja en los pacientes tratados es el hallazgo más importante del estudio por su implicación pronóstica.

SUMMARY

Introduction: "Time is brain". The latest metanalyses focused on intravenous thrombolysis (IVT), continue to show that time to treatment remains the most important factor in acute ischemic stroke prognosis. Every minute lost from symptom onset to treatment can be critical.

Given the heterogeneity of intrahospital protocols, it is common to lose precious time at hospitals. However, in recent years "ultra-fast" protocols have managed to reduce the time from the arrival of the patient to the hospital until the TIV administration (Door-to-Needle time, DTN) down to 20 minutes of median, under 60 minutes and even the minutes recommended in the current therapeutic guidelines. There is a calling for an aggressive update of our targets as a necessary step to improve patient care. Today we should set a Door-to-Needle benchmark at a 30-minute median ("good is not enough"). "Ultra-fast" protocols have proven to be cost-efficient and DTN time is considered an indicator of quality in health care. However, there is no published data at the moment of similar in-hospital protocols in our setting.

Although IVT continues to be the first step in the treatment of acute ischemic stroke, recently the superiority of combined treatment with rt-PA and mechanical thrombectomy has been demonstrated. Currently, it is not only important to start the IVT as soon as possible, but it is also fundamental not to delay the initiation of endovascular treatment in this subgroup of patients. In relation to the above, Door-to-needle time is being considered a key factor in the design of more effective care networks.

Hypothesis and Objectives: We believe that the design and introduction of a New Inhospital Protocol in acute stroke management could on the one hand, reduce time to treatment at this center and, on the other, to correct factors associated with in-hospital delays detected in the previous period. The objectives are the following:

- Main objectives:
 1. To start a quality improvement project in order to reduce DTN times at our institution.
 2. To correct the factors associated with inhospital delays in the administration of intravenous thrombolysis identified in the previous period ("end-of-window effect" and the development a Computed tomography angiography (CTA) before starting the IVT).

Secondary objectives:

3. To quantify the effect of each new interventions designed and its repercussion in door-to-imaging (DTI), Imaging-to-needle (ITN) and DTN time intervals.
4. To reduce time to treatment with mechanical thrombectomy.
5. To analyze the relationship between time to treatment and functional prognosis at 3 months of patients treated with IVT.

Material and methods: We conducted a unicentric study to compare time to treatment in acute ischemic stroke before and after the implementation of the new protocol. In the first phase of the study, we retrospectively reviewed data from our internally database of consecutive patients treated with IVT from 2009 to 2012. As a consequence of these results, a new interventional protocol aimed to reduce in-hospital delays was designed prospectively. The new measures are described below.

Before patient's arrival: 1. In cases of prenotification, the neurologist searched the electronic patient record in the hospital database and/ or the Madrid region data registry. Tests were ordered before arrival.

After patient's arrival: 2. Do not to perform an electrocardiogram (ECG) if there is no suspicion of cardiac alteration. 3. CTA was only performed before IVT if the diagnosis was uncertain or basilar artery thrombosis was suspected. 4. If a coagulation disorder was not suspected, we did not wait for coagulation laboratory results before initiating IVT. 5. Starting of IVT on a CT table after performing a simple CT scan. 6. CTA was immediately performed after starting IVT for endovascular treatment selection. 7. Regular meetings for feedback and reporting of DTN times.

The new measures were introduced gradually, from February 2014 to January 2017 (the last measure introduced: bolus of rt-PA on TC). Patients treated with IVT were prospectively collected from February 2014 to April 2017. We compared time to treatment before and after the new protocol. Out-of-hospital stroke and patients transferred from other centers with complementary tests performed were excluded. We also analyzed the DTI and ITN time trends creating an ARIMA model. Safety was evaluated by the number of hemorrhagic transformations and "stroke mimics" treated.

To analyze if there is a relationship between time to treatment and functional prognosis at 3 months, a logistic regression analysis was conducted for a score of 0-

2 on the modified Rankin scale in the global of patients treated with IVT. To quantify the efficacy of each one measure and its influence on time intervals, we compared DTI, ITN, and DTN times between patients who underwent each intervention and those who did not. Values with a $p \leq 0.1$ were included in the multivariate regression analysis. Time to endovascular treatment times were also analyzed for all patients treated in the centre.

Results: 239 patients were included before and 222 after. In-hospital times before and after the implementation of the new measures were as follows [median, (interquartile range)]: DTI 17 (13-24,75) / 15 (11,7-20), $p < 0.001$; ITN 34 (26-47) / 18 (13-25), $p < 0.001$; DTN 52 (43-70) / 34 (28-45), $p < 0.001$.

Median DTN time was gradually reduced to 27 minutes during the last four months of the study with the consolidation of the starting of IVT on the CT table (reduction of up to 48% compared with the previous period, $p < 0.001$).

According to the last recently established objective (guide AHA / ASA 2018), the DTI time was previously below 20 minutes in 62.8% of the cases and 78.8% after the intervention, ($p < 0.001$). Regarding DTN time, 21.6% of patients were below 45 minutes before the New Protocol and 68.2% afterwards ($p < 0.001$). On the other hand, in 5.4% versus 37.4% the DTN time was less than or equal to 30 minutes ($p < 0.001$).

The onset of symptoms to treatment with IVT (Onset-to-Needle time) was reduced by 26 minutes of median without variation of the onset-to-door time ($p < 0.001$). In addition, there was an increase in the percentage of patients treated within the first 90 minutes from the onset of symptoms (5.8% versus 23.4%, $p < 0.001$). Treatment within this interval was associated with a better functional prognosis at 3 months, in a significant way compared with the rest of the time intervals [odds ratio 2.19 (1.14-4.15), ($p < 0.016$)].

The hemorrhagic transformations were globally fewer (15.9% versus 9%, $p = 0.028$) as the symptomatic hemorrhages in the post-intervention group (4.2% before and 2.7% $p = 0.63$). The percentage of stroke mimics was 2.3%.

Waiting for the coagulation results of laboratory was the most important in-hospital delay factor, producing a DTN delay of up to 28%, [B 12.32, (7.11 - 17.53), $p < 0.001$]. The onset of bolus on CT was the factor that mostly reduced this interval [-29%, B -12.91 (-0.29 - -18.08) $p < 0.001$].

After the introduction of the new measures, the inverse correlation between the

onset-to-door time and DTN time was not observed, which translates into a disappearance of the "end-of-window effect" (the post-intervention correlation coefficient was -0.001, $p = 0.98$). On the other hand, although CTA continues delaying DTN time significantly, it was performed before IVT in fewer patients (34% versus 15.5%, $p < 0.001$) and it is currently performed after the initiation of rt-PA on the CT table immediately for the selection of patients for endovascular treatment.

Regarding endovascular treatment, 17 patients were treated before the New Protocol and 32 patients after. A significant decrease in time was observed from the arrival of the patient at the emergency department to the femoral puncture. The in-hospital times before and after were as follows (median, RIQ): door-to-femoral puncture 106 (62-138) / 52.5 (93-155.2), $p < 0.001$; CT-to-Femoral puncture 122 (86.5-159) / 75.5 (56-94.5), $p < 0.001$. However, there were no changes in the duration of the procedure ($p = 0.26$).

Conclusions:

1. The New Protocol has proved to be effective and safe to decrease inhospital delays for ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis. The Median DTN time is currently positioned below the benchmark of 30 minutes.
2. The new measures have removed in-hospital delay factors detected in the previous period: the disappearance of the "end-of-window effect" has been detected and there was a significant decrease of performing a CTA prior to the initiation of IVT.
3. All the attended patients can benefit from the new measures obtaining a shorter time to neuroimaging. In the patients who were finally thrombolized, the most effective measure to reduce DTN time was the initiation of rt-PA on the CT table. On the contrary, waiting for laboratory coagulation results was identified as the most delaying factor.
4. The New Protocol has also reduced time to initiation of endovascular treatment in a significant way. CT-to femoral puncture time is now below the recommended 60 minutes. However, future measures should be implemented in order to reduce the global time to recanalization.
5. The treatment in the first 90 minutes from the onset of symptoms was independently related to a better functional prognosis (eRm 0-2) at 3 months in the global of thrombolized patients. After the introduction of

new measures more patients are treated within this time interval in a meaningful way. This is the most relevant finding of the study due to the implications on the functional prognosis of the patients.

4. *INTRODUCCIÓN*

4.1. DEFINICIÓN DE ICTUS.

El concepto de enfermedad cerebrovascular representa todo trastorno en el cual un área del encéfalo se afecta de forma transitoria o permanente por una isquemia o hemorragia, estando uno o más vasos sanguíneos cerebrales afectados. El ictus es la manifestación aguda y se define clásicamente como un déficit neurológico brusco atribuido a un daño focal del sistema nervioso central provocado por una alteración de la circulación cerebral. El término "ictus", al igual que el anglosajón "stroke", hace referencia al carácter brusco y súbito de esta patología^{1,2}.

Según la naturaleza de la lesión, el ictus se puede presentar como isquemia o hemorragia en una proporción en torno al 85% y 15% respectivamente. La isquemia se produce por la disminución del aporte sanguíneo cerebral a un territorio encefálico. La hemorragia es la presencia de sangre, bien en el parénquima o en el interior de los ventrículos cerebrales o en el espacio subaracnoideo^{1,2}.

A pesar del avance en la comprensión de la fisiopatología de las enfermedades cerebrovasculares, la definición de ictus y sus diferentes categorías a veces son variables en la práctica clínica, la investigación o en las evaluaciones de salud pública. En relación a lo anterior, The Stroke Council of the American-Heart Association/American Stroke Association, AHA/ASA, convocó en 2013 a un grupo de expertos que desarrolló un documento de consenso que titularon "actualización de la definición de ictus para el siglo XXI" y que se discute a continuación³.

4.1.1. El ictus isquémico. Clasificación.

El ictus isquémico se define como un episodio de disfunción neurológica provocado por un infarto cerebral en el sistema nervioso central (cerebral, medular o retiniano). El infarto cerebral viene determinado bien por su objetivación en neuroimagen o técnicas anatomopatológicas, o bien por la persistencia de la sintomatología, requiriéndose más de 24 horas de evolución de la misma³. **Figura 1.** El déficit neurológico transitorio (típicamente de menos de una hora de evolución) provocado por una isquemia focal cerebral, retiniana, o espinal, sin evidencia de infarto en neuroimagen, se denomina ataque isquémico transitorio (AIT)⁴.

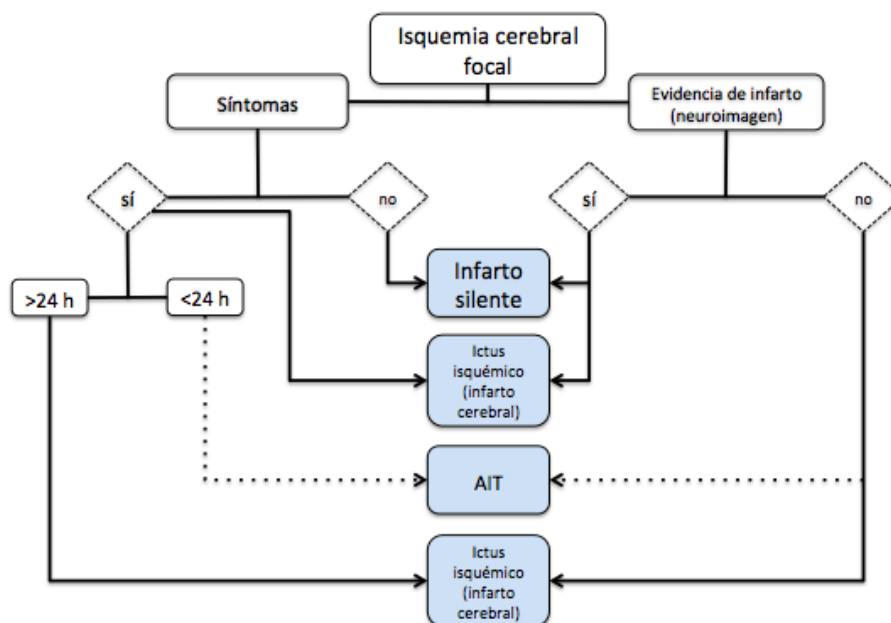


Figura 1. Algoritmo para la definición de un evento cerebrovascular debido a isquemia cerebral focal. Modificado de Sacco et al. 2013³.

A partir de los datos obtenidos en la historia clínica, la exploración neurológica y las pruebas complementarias realizadas, el ictus isquémico puede dividirse en 5 subtipos etiológicos según la clasificación TOAST y el Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (GEECV-SEN)^{5,1}.

- El infarto cerebral aterotrombótico es el que se produce debido a la ateromatosis de las arterias extracraneales o de las arterias intracraneales de gran calibre. La ateromatosis puede producir un infarto cerebral bien por alteraciones hemodinámicas o bien por embolización desde una placa inestable (embolismo arterio-arterial). Se trata de un infarto generalmente medio o grande subcortical o cortical de localización carotídea o vertebrobasilar. Es imprescindible la presencia de ateromatosis clínicamente generalizada (coexistencia de cardiopatía isquémica y/o enfermedad vascular periférica), o la demostración de oclusión o estenosis en las arterias cerebrales (>50% o <50% con más de dos factores de riesgo cardiovascular).
- El infarto cerebral cardioembólico es un infarto de más de 1.5 centímetros (cm) de topografía cortical. Se debe demostrar la presencia de una cardiopatía embolígena (presencia de trombo o tumor cardíaco, estenosis

mitral reumática, fibrilación auricular, infarto agudo de miocardio...) y ausencia de otras etiologías.

- El infarto cerebral de tipo lacunar o de pequeña arteria, es un infarto de menos de 1.5 cm, localizado en territorio de las arteriolas perforantes y que clínicamente ocasiona un síndrome lacunar (hemiparesia motora pura o sensitivo puro, ataxia-hemiparesia y disartria mano-torpe). La lipohialinosis es su causa más frecuente.
- El infarto de causa inusual es un infarto de tamaño pequeño, mediano o grande, en territorio cortical o subcortical, en un paciente en el que se han descartado las anteriores etiologías. Suelen estar causados por una arteriopatía distinta a la aterosclerótica (dissección arterial, displasia fibromuscular, vasculitis...) o por una enfermedad sistémica (infección, neoplasia, conectivopatía...).
- En el infarto cerebral de causa indeterminada, se distinguen varias situaciones: coexistencia de dos o más posibles etiologías; causa desconocida o ictus criptogénico (tras el estudio completo no quedan englobados en ninguna categoría); o estudio incompleto o insuficiente (falta de procedimientos diagnósticos).

Recientemente se ha definido en la literatura la etiología "ESUS" (Embolic Stroke of Undetermined Source)⁶. Se trata de ictus criptogénicos de perfil no lacunar, cuya etiología se presupone tromboembólica. La importancia de esta entidad radica en la posibilidad de ampliar el estudio etiológico hacia la detección de potenciales fuentes embólicas y en su manejo terapéutico.

4.2. EL ICTUS, UN PROBLEMA DE SALUD MUNDIAL.

Según informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el ictus es la segunda causa de muerte y la tercera causa de discapacidad en todo el mundo y se puede definir como una pandemia que va en aumento⁷.

En 2013 hubo globalmente casi 25.7 millones de supervivientes, 6.5 millones de muertes y 10,3 millones de nuevos ictus⁸. La carga global de esta enfermedad sobre todo reside en los países en desarrollo, ya que acumulan el 75,2% de las muertes y el 81,0% de los años ajustados por discapacidad^{8,9}.

Representa por tanto un problema de salud global que requiere una atención urgente y sostenida por parte de los gobiernos, los encargados de la formulación de políticas de salud, agencias internacionales, clínicos, especialistas en salud pública y ciudadanos. Si continúa la tendencia actual, la meta establecida por las Naciones Unidas para reducir la mortalidad prematura de las enfermedades no transmisibles (incluido el ictus) en un 25% para 2025, no se cumplirá⁷.

En el caso específico de Europa estudios realizados recientemente, muestran que la incidencia de ictus a comienzos del siglo XXI varía en un rango de entre 95 a 290 casos por cada 100.000 habitantes. La incidencia del ictus ha resultado ser mayor en el varón (de 1.2 a 2 veces más que en mujeres) en todos los países europeos y entre los 40 y los 80 años de edad⁹. Las variaciones geográficas podrían estar relacionadas con factores ambientales, meteorológicos y genéticos, las diferencias de la distribución de los factores de riesgo y las diferentes políticas de salud¹⁰.

Aunque afortunadamente la incidencia del ictus en Europa se ha reducido debido a la mejora de la práctica clínica que repercute directamente en un mejor pronóstico funcional para el paciente, se estima que debido al envejecimiento de la población, se producirá un aumento en el número de casos absolutos durante el siglo XXI.

En lo que se refiere a España, el ictus es la segunda causa de muerte y la primera en la mujer¹¹. El estudio IBERICTUS publicado en 2013 es un estudio epidemiológico poblacional que estima la tasa de incidencia y muerte hospitalaria por ictus en la población española. La incidencia anual de ictus fue de 187 eventos por cada 100.000 (en hombres 202 y en mujeres 187) y la de AIT fue de 34 por cada 100.000. La mortalidad hospitalaria fue del 11%. Los resultados mostraron que la incidencia de ictus y AIT en España es moderada, en comparación con otros países europeos¹². Aproximadamente el 75% de los ictus afectan a pacientes de más de 65 años y se ha calculado que para el año 2025, 1.200.000 españoles habrán sobrevivido a un ictus, de los cuáles 500.000 tendrán alguna discapacidad¹³.

4.3. TRATAMIENTO DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO.

El ictus es una emergencia neurológica susceptible de tratamiento y de prevención eficaces que debe ser manejado por profesionales experimentados lo más rápidamente posible. La atención neurológica ha demostrado reducir de forma significativa la mortalidad y las complicaciones intrahospitalarias incrementando el porcentaje de pacientes independientes tras sufrir un ictus^{14,15}. Tres tratamientos en fase aguda del ictus isquémico han demostrado su eficacia al aumentar la proporción de pacientes independientes a los 3 meses, *la trombólisis intravenosa (TIV) con rt-PA, el tratamiento endovascular mediante trombectomía mecánica y el ingreso en la Unidad de Ictus*.

4.3.1. Uso de la trombólisis intravenosa basado en la evidencia.

La administración de trombolíticos en el ictus comienza a finales de la década de 1950¹⁶. Previamente, la administración de agentes trombolíticos en el infarto agudo de miocardio había demostrado su eficacia restaurando la permeabilidad de la arteria coronaria ocluida^{17,18}. Siguiendo este esquema, había buenas razones teóricas para creer que la trombólisis también funcionaría en el infarto cerebral.

Hasta 1992 sólo 6 ensayos clínicos controlados y randomizados se habían llevado a cabo en el ictus isquémico agudo (o presumiblemente en el ictus isquémico agudo, ya que dos de estos ensayos se llevaron a cabo antes de la era de la Tomografía Computarizada, TC, craneal)^{19,20,21}.

Estos estudios sumaron un total de 700 pacientes²², en los que destaca la heterogeneidad tanto en la ventana de inclusión como en el tipo de trombolítico empleado. El análisis combinado de los 4 ensayos clínicos (Abe et al 1981²³, Othomo et al 1985²⁴, Mori et al 1992²⁵, Yamaguchi et al 1992²⁶) que contaron con el beneficio del TC craneal, mostraron una reducción del riesgo de muerte o deterioro del 56% en los pacientes en los que se administró el tratamiento²². Este resultado evidenció que la trombólisis podría ser beneficiosa en el ictus isquémico agudo e incentivó el nacimiento de los nuevos ensayos clínicos.

Tras estos prometedores resultados, 8 ensayos clínicos y controlados con placebo fueron publicados sumando un total de 3435 pacientes randomizados¹⁹. De estos estudios 5, alcanzaron una muestra suficientemente importante de pacientes. Entre estos, los realizados con estreptokinasa (SK) tuvieron que suspenderse prematuramente debido al exceso de muertes en el grupo de tratamiento^{27,28,29}. Los otros dos ensayos clínicos se llevaron a cabo con t-PA^{30,31}.

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke trial (NINDS), publicado en 1995³⁰, fue el primero de ellos en demostrar un beneficio en el pronóstico funcional de los pacientes de hasta 80 años de edad con ictus isquémico agudo tratados con t-PA en las primeras 3 horas desde el inicio de los síntomas. En cuanto a los resultados, la odds ratio global (OR) para un pronóstico funcional favorable a los 3 meses fue de 1.7 en el grupo tratado con t-PA [Intervalo de Confianza (IC) 95% (1.2 - 2.6), $p=0.008$]. Comparado con el grupo placebo, hubo un aumento del 13% de pacientes asintomáticos o con mínima discapacidad (puntuación de 0 o 1 en la escala Rankin modificada, eRm). Sin embargo la hemorragia intracraneal sintomática durante las 36 primeras horas ocurrió más frecuentemente en el grupo tratado ($p<0.001$).

En base a este único ensayo con 694 pacientes incluidos, la "US Food and Drug administration" aprobó el uso de t-PA en el ictus isquémico agudo en las primeras 3 horas desde el inicio de los síntomas, siempre que los pacientes cumplieran rigurosamente los criterios de inclusión y exclusión establecidos en dicho estudio¹⁹. Hasta 2002 tras la publicación de otros dos ensayos clínicos que incluyeron pacientes tratados con t-PA hasta las 6 horas de inicio de la sintomatología, [European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)³¹ y ECASS II³⁴] y una revisión sistemática de 3156 pacientes (Wardlaw JM et al. Cochrane Database System Review 2003³⁵), el tratamiento con t-PA no sería aprobado en Europa.

En el año 2008 "The European Cooperative Acute Stroke Study, (ECASS III) investigators"³⁶ publica el primer ensayo clínico que confirma el beneficio de la administración de t-PA frente a placebo entre las 3 y 4.5 horas desde el inicio de los síntomas en pacientes menores de 80 años. Un total de 821 pacientes fueron incluidos. La mediana de tiempo de administración del tratamiento fue de 3 horas y 59 minutos. Un 52.4% de pacientes obtuvo un pronóstico funcional favorable frente

al 45.2% en el grupo placebo de forma significativa. La incidencia de hemorragia intracraneal sintomática fue mayor en el grupo tratamiento.

En el año 2009, The European Stroke Organization (ESO), recomienda el uso de t-PA hasta las 4.5 horas, tras una revisión sistemática de 11 ensayos clínicos y 3977 pacientes (Wardlaw et al. Cochrane Database Syst Rev 2009).³⁷

The Third International Stroke Trial (IST-3)³⁸, publicado en el año 2012, incluyó 3035 pacientes de 156 hospitales en 12 países. 53% de los pacientes incluidos en el grupo tratamiento fueron mayores de 80 años. La mediana de tiempo de administración del tratamiento fué de 4.2 horas. El IST 3 concluye que los pacientes deben tratarse lo antes posible (el beneficio es mayor en las 3 primeras horas) y que este tratamiento debería extenderse a pacientes mayores de 80 años donde se demuestra una OR 1.35, IC 99% (0.97-1.88), $p=0.003$.

Un metanálisis que recoge la evidencia derivada de 6 ensayos clínicos publicado en 2012 (Wardlaw et al.)³⁹ es la prueba definitiva de que el tratamiento con t-PA aumenta la proporción de pacientes vivos e independientes y vuelve a demostrarse que el beneficio es mayor cuanto antes se inicie el tratamiento. En posteriores metanálisis (Emberson et al. en 2014⁴⁰) se reafirma que al menos este beneficio se obtiene hasta las 4.5 horas desde el inicio de los síntomas.

Una reciente revisión derivada de un consenso de expertos de la American Stroke Association (ASA)^{41,42} incluye algunas modificaciones y matices en los criterios de exclusión para TIV para intentar que más pacientes puedan beneficiarse de forma segura de este tratamiento.

4.3.2. La superioridad del tratamiento combinado.

Desde 2004 hasta 2012, 3 ensayos clínicos randomizados sobre el tratamiento endovascular (incluyendo trombólisis intraarterial o trombectomía mecánica realizada con dispositivos de primera generación) en el ictus isquémico agudo fueron publicados^{43,44,45}. Todos ellos fueron negativos en cuanto a la demostración de superioridad del tratamiento endovascular frente al tratamiento médico convencional con TIV.

En contra a los resultados poco alentadores de estos estudios, 6 ensayos clínicos publicados recientemente han demostrado el beneficio del tratamiento combinado con trombólisis intravenosa y trombectomía mecánica frente al tratamiento médico convencional⁴⁶⁻⁵⁰. Desde el 2015 esta técnica forma parte del estándar en el tratamiento del ictus isquémico agudo y ha revolucionado la práctica clínica habitual ⁵¹.

El análisis combinado de estos estudios incluye un total de 1287 pacientes (634 pacientes asignados al tratamiento endovascular y 653 asignados al tratamiento médico convencional con TIV) y muestra un claro beneficio funcional a favor del tratamiento endovascular (OR 2.49, 95% IC 1.76–3.53; $p < 0.0001$)⁵². Por cada 100 pacientes tratados, 38 tendrán un pronóstico funcional más favorable y 20 más lograrán la independencia funcional puntuando de 0 a 2 en la escala Rankin modificada. La mortalidad a los 90 días y la hemorragia intracraneal sintomática no difirió entre ambos grupos.

El éxito de estos ensayos clínicos se debe a la metodología empleada. Algunos de estos factores clave han sido⁵²:

1. Acortar los tiempos hasta el inicio del tratamiento y hasta la recanalización arterial. El metanálisis realizado por el grupo “the Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials” (HERMES) mostró un tiempo desde el inicio de los síntomas a la reperusión de 285 minutos.
2. Utilizar técnicas de imagen para la detección de oclusión de vaso mayor no invasivas, rápidas y ampliamente disponibles (angioTC).
3. Excluir pacientes con grandes áreas de daño isquémico irreversible mediante la realización de una prueba de imagen basal bien TC o Resonancia Magnética Nuclear Craneal (RMN) antes de la randomización.
4. Utilizar nuevos dispositivos de extracción del trombo más eficaces o de última generación (stent retriever). La tasa de recanalización efectiva (Thrombolysis In Cerebral Infarction Scale, TICI 2b/3) fue desde un 59% a 88% de los pacientes tratados con trombectomía mecánica en comparación a la tasa de recanalización de los 3 ensayos clínicos anteriores que utilizaban dispositivos de primera generación y que varió desde el 25 al 41%.

Actualmente la indicación para tratamiento endovascular clase I, nivel de evidencia A, se resume en lo siguiente⁵¹:

- *pacientes mayores de 18 años,*
- *ventana temporal de menos de 6 horas de evolución,*
- *oclusión de porción proximal de circulación anterior (M1 y ACI) o lesiones en tandem,*
- *National Institute of Health Stroke Score (NIHSS) $> 0 = a 10$,*
- *Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) mayor o igual a 6 puntos en el TC simple.*

Los protocolos de práctica clínica habitual como el de la Comunidad de Madrid establecen criterios relativos de actuación para pacientes que se encuentran fuera de estas situaciones de evidencia IA con la intención de aumentar la proporción de pacientes que puedan beneficiarse del tratamiento⁵³. Por otro lado dado los resultados publicados recientemente que demuestran la eficacia de la trombectomía mecánica en la ventana temporal de 6-24 horas desde el inicio de los síntomas, probablemente estos criterios sean ampliados próximamente^{54,55}.

4.3.3. El ingreso en la Unidad de Ictus, el tratamiento más eficiente.

Las Unidades de ictus (UI) son unidades de cuidados agudos no intensivos destinadas de forma exclusiva a la atención de pacientes con ictus que surgen a principios de los años 70. Se caracterizan por la sistematización en la atención al paciente, con personal entrenado, criterios de ingreso predefinidos, sistematización diagnóstica y terapéutica, especial atención al tratamiento agudo y a la rehabilitación funcional y social precoz del paciente. Requiere por tanto una coordinación multidisciplinar. Es una estructura geográficamente delimitada que dispone de neurólogos expertos y servicios diagnósticos las 24 horas del día, 365 días⁵⁶. Las UI han demostrado un mayor beneficio que los equipos de ictus tanto en eficacia como en eficiencia⁵⁷.

Los objetivos del ingreso en estas unidades son: Optimizar las estrategias diagnósticas urgentes para reducir el tiempo desde el inicio del ictus hasta la acción

médica terapéutica, dar tratamiento específico adaptado a cada subtipo de ictus, e iniciar la prevención secundaria⁵⁷.

Las UI han demostrado en diferentes estudios aleatorizados y metanálisis que reducen la mortalidad, mejoran la recuperación funcional y disminuyen el grado de dependencia con nivel de evidencia I, grado de recomendación A⁵⁸⁻⁶¹. El ingreso de los pacientes disminuye la mortalidad en un 17% y la mortalidad o dependencia funcional en un 25%. El número necesario a tratar (NNT) para evitar una muerte es de 33 y para evitar una dependencia es de 20. Este beneficio persiste tras el ajuste por edad y sexo y la gravedad del déficit neurológico y en los distintos subtipos etiológicos⁶². Por tanto junto con la trombólisis intravenosa y el tratamiento endovascular constituye un tratamiento eficaz en la fase aguda del ictus, además de ser el más ampliamente aplicable y por tanto el que beneficia a la mayor parte de los pacientes. La mayoría de los ictus agudos de menos 24 horas de evolución son susceptibles de beneficiarse del ingreso en la UI⁶³. Además la atención protocolizada en las UI también mejora los indicadores de calidad asistencial (necesidad de ingreso, readmisión hospitalaria, estancia media hospitalaria, mortalidad y necesidad de institucionalización) y reduce los costes económicos, siendo por tanto coste-eficientes⁶⁴.

La Declaración de Helsingborg, que tuvo lugar en 1995, fue promovida por la OMS y participaron todos los países europeos y las organizaciones científicas. Este consenso establece como objetivo para el año 2005 que todos los pacientes con ictus agudo pudieran tener acceso a las UI o a equipos especializados en su tratamiento⁶⁵. En el año 2006 se elaboró una nueva Declaración de Helsingborg en la que se insiste en esta recomendación y establece nuevos objetivos para el año 2015⁶⁶.

Siguiendo estas recomendaciones diversas asociaciones como el Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (GEECV-SEN)⁶⁷, la European Stroke Organization (ESO)⁶⁸ y la AHA/ASA realizan la recomendación clase IA de implantar UI en todos los hospitales que atienden pacientes con ictus y de facilitar el acceso de los pacientes a estas unidades. En relación a lo anterior, en nuestro país El GEECV-SEN publicó en 2006 el primer El Plan de Asistencia Sanitaria al Ictus⁶⁹, con el objetivo de elaborar un

sistema organizado de atención al paciente con ictus y garantizar la equidad independientemente del área geográfica y la hora del día. En este documento se establece, teniendo en cuenta las características del sistema sanitario junto con los datos epidemiológicos conocidos y siguiendo los objetivos de la declaración de Helsingborg⁶⁵, que la recomendación para la distribución de las UI sería:

- Distribución poblacional: 1 cama monitorizada en IU por cada 100.000 habitantes.
- Distribución geográfica: área definida por una isocrona de 60 minutos atendida por una UI. Se recomienda que el tiempo de traslado no supere una hora. En este sentido el uso de la telemedicina podría ser un sistema complementario a la organización territorial.

Además hace referencia a los componentes de los que debe disponer una UI (recursos humanos, infraestructuras, protocolos y técnicas) y los divide en dos categorías, imprescindibles e importantes.

Una encuesta que analizó los recursos asistenciales para el ictus en España en 2012⁷⁰, concluyó que el objetivo establecido en la declaración de Helsingborg de obtener una cama en UI por cada 100.000 habitantes estaba lejos de conseguirse debido a la distribución de camas irregular y a su concentración en los grandes núcleos urbanos.

4.4. LA IMPORTANCIA DEL TIEMPO EN EL TRATAMIENTO DEL ICTUS ISQUÉMICO, "TIEMPO ES CEREBRO".

La frase "tiempo es cerebro", refleja la extrema sensibilidad del tejido cerebral a la isquemia. Se ha demostrado que existe una pérdida neuronal irreversible y progresiva que se produce desde el inicio de los síntomas⁷¹. Además esta frase hace hincapié en que el ictus es una emergencia médica que debe tratarse lo antes posible para impedir el daño irreparable derivado del infarto cerebral. Este lema viene adaptado de su predecesor "tiempo es músculo"⁷² en el ámbito cardiológico y éste a su vez procede del aforismo original pronunciado por J. Franklin "tiempo es dinero".

El intervalo que transcurre entre el inicio de la isquemia hasta que se produce el infarto establecido es variable entre los distintos individuos. Esta variabilidad interindividual se ha relacionado con una serie de factores cómo son la presencia de colateralización pial, la presión de perfusion cerebral y la glucemia⁷³. La localización de la oclusión y las susceptibilidad isquémica del tejido hipoperfundido también son factores a tener en cuenta⁷⁴. La evidencia que tenemos actualmente en humanos del tiempo que podría tardarse en desarrollar el daño isquémico establecido, derivan por un lado de los estudios de neuroimagen avanzada (determinación del "core" y la "penumbra") y por otro de los ensayos clínicos con terapias revasculizadoras que muestran el tiempo medio en el que estas pueden ser eficaces. Ambos tipos de evidencia se discuten en los apartados siguientes.

Jeffrey L. Saver en 2006, cuantifica las unidades neuronales perdidas en relación al tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas al tratamiento a partir de la siguiente ecuación⁷⁵:

- *Unidades neuronales perdidas = (volumen del infarto/volumen cerebral) X total de unidades neuronales/tiempo.*

Según estos cálculos, por cada minuto que pasa sin tratamiento un paciente con un ictus isquémico agudo, se pierden 1.9 millones de neuronas, 13.8 billones de sinapsis y 12 kilómetros de fibras axonales. Cada hora que no se trata un ictus agudo, equivale a la pérdida neuronal equivalente a 3.6 años de vida.

La importancia del tiempo en el tratamiento del ictus, también se ha expresado como "salva un minuto, salva un día". En este último análisis se demuestra que cada 15 minutos desde el inicio al tratamiento que logramos salvar, equivale a un mes de vida adicional libre de discapacidad⁷⁶.

4.4.1. Tiempo y eficacia del tratamiento en fase aguda.

Hasta el momento, la ventana temporal es el criterio de selección empleado más importante para pacientes que sufren un ictus isquémico y que son candidatos a tratamiento revascularizador. Las guías terapéuticas actuales recomiendan el uso

de TIV con rt-PA en las primeras 4.5 horas desde el inicio de los síntomas y el tratamiento con trombectomía mecánica hasta las 6 horas (evidencia I, clase A)^{44,56}.

El tiempo es un factor determinante en la respuesta al tratamiento con terapias revascularizadoras. Se ha demostrado que el número necesario a tratar con t-PA (NNT) para obtener un excelente pronóstico funcional es de 4.5 cuando el tratamiento se inicia en la primera hora y media desde el inicio de los síntomas, se dobla cuando es iniciado entre las 1.5 y las 3 horas y se incrementa hasta 14 cuando nos encontramos entre las 3 y 4.5 horas desde el inicio de los síntomas⁷⁷. Se puede deducir que el NNT aumenta en 1 paciente por cada 20 minutos de retraso hasta el tratamiento.

Un metanálisis realizado en 2012 que recoje datos derivados de 6 ensayos clínicos y 7012 pacientes, muestra un beneficio de 90 pacientes funcionalmente independientes (eRm 0-2) sobre 1000 tratados si el tratamiento con TIV se inicia en las 3 primeras horas, mientras que este beneficio se reduce a 18 por cada 1000 si se inicia en el intervalo comprendido entre 3 y 6 horas ($p=0.002$)⁴⁰. Otro metanálisis posterior publicado por Emberson et al. en 2014, en el que se realizó un análisis individualizado de pacientes, continuó mostrando el mismo efecto beneficioso de acortar el tiempo al tratamiento⁴¹. Cuando el tratamiento se inició en las 3 primeras horas se obtuvo una OR para una eRm 0-1 de 1.75 (IC, 1.35-2.27, $p<0.001$) y cuando se inició de 3 a 4.5 horas, la OR fue de 1.26 (IC, 1.05-1.51, $p=0.013$). No se obtuvo beneficio en el grupo de 4.5 a 6 horas (OR 1.15, 95% IC 0.95–1.40; $p=0.15$).

Figura 2.

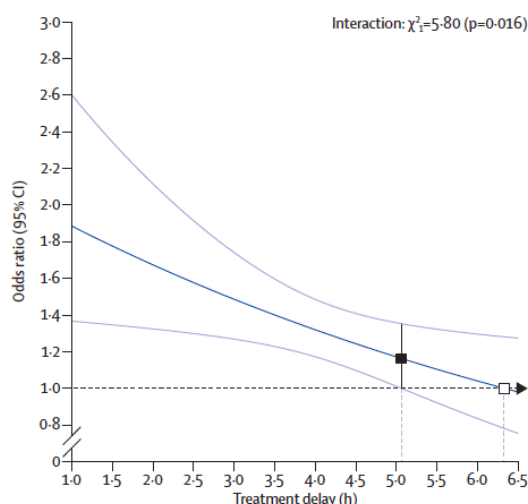


Figura 2. Relación entre el tiempo al tratamiento con TIV y la probabilidad de obtener buen pronóstico funcional (eRm 0-1) en el ictus isquémico agudo. Emberson et al. 2014.

El tiempo también es importante en el tratamiento endovascular. Los últimos ensayos clínicos que lograron demostrar la eficacia del tratamiento combinado tras varios intentos infructuosos, incluyeron pacientes en los que se inició el tratamiento en las 6 primeras horas del inicio de los síntomas

El análisis del estudio Interventional Management of Stroke III trial (IMS 3)⁴⁵ mostró un tiempo en mediana desde que el paciente llega a urgencias hasta el tratamiento mayor de 230 minutos. En contraposición uno de los ensayos clínicos recientemente publicados, SWIFT PRIME, mostró tiempos de 90 minutos hasta el inicio del tratamiento⁴⁹. Esto refleja que en los resultados positivos de los últimos ensayos clínicos, tuvieron mucho que ver la mejoría de los tiempos al inicio del tratamiento. El metanálisis del grupo HERMES mostró un tiempo desde el inicio de los síntomas a la reperusión de 285 minutos⁵³.

Un análisis secundario de los pacientes incluidos precisamente en SWIFT PRIME, desvela la importante relación entre la eficacia del tratamiento endovascular y el tiempo⁷⁸. En el grupo tratado, los pacientes que alcanzaron la reperusión en los primeros 150 minutos, se estima una probabilidad de alcanzar la independencia funcional del 91%. Esta probabilidad disminuye un 10% en la hora siguiente y un 20% más por cada hora de retraso al tratamiento endovascular. Un análisis similar de los pacientes incluidos en el ESCAPE muestra que por cada 30 minutos que

pasan desde la realización del TC a la reperfusión disminuye la probabilidad de alcanzar la independencia funcional un 8% ($p=0.006$). El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la realización de TC no se relacionó con el pronóstico⁷⁹.

4.4.2. La penumbra y la neuroimagen avanzada.

La penumbra isquémica se define como un área hipoperfundida con datos consistentes de alteración celular que pertenece al mismo territorio vascular que el área infartada y que puede evolucionar bien hacia la normalidad o bien hacia el daño establecido o infarto cerebral⁷⁹. Los primeros estudios realizados con Tomografía de Emisión de Positrones (PET), mostraron una zona de tejido cerebral con flujo sanguíneo disminuido, pero con consumo de oxígeno relativamente preservado o normal que llamaron "perfusión de miseria"⁸⁰.

La importancia de la detección de la penumbra isquémica radica en que aunque "tiempo es cerebro" y cuanto antes se realice el tratamiento mejor probabilidad de independencia funcional, se ha descrito que hasta la mitad de los pacientes con oclusión de vaso mayor pueden presentar áreas de tejido viable entre las 8 y 12 horas de inicio de los síntomas, incluso algunos la presentan hasta 24 y 48 horas después^{81,82,83}.

Aunque el $C^{15}O_2/^{15}O_2$ -PET, sigue siendo el *gold standard*, diferentes técnicas de imagen han surgido con el objetivo de intentar identificar este área de tejido potencialmente rescatable, más rápidas y fáciles de realizar y por tanto más adaptadas a la práctica clínica habitual⁸⁴. La RMN craneal utilizando técnicas de difusión/perfusión (DWI/PI) y el TC de perfusión son las actualmente utilizadas.

Aunque el tiempo hasta el momento, es el principal criterio de selección para la realización del tratamiento revascularizador en fase aguda y cuanto antes se lleve a cabo éste mayor probabilidad de mejor pronóstico, esto demuestra que existen pacientes fuera de la ventana temporal establecida, que podrían beneficiarse del tratamiento.

Ha sido objetivado que los pacientes que presentan un daño isquémico establecido de menor tamaño caracterizado bien por altas puntuaciones en la

ASPECTS⁸⁵ o lesiones pequeñas en RMN-DWI⁸⁶, muy probablemente posean mejor circulación colateral. La circulación colateral parece ser determinante en el mantenimiento de la penumbra. En estos pacientes la probabilidad de tener un buen pronóstico funcional estaría menos influenciada por el tiempo ("slow progressors") que en pacientes con colaterales pobres ("fast progressors")⁸⁷.

En relación a lo anterior diversos estudios y ensayos clínicos han intentado seleccionar pacientes "con tejido rescatable" fuera de las ventanas terapéuticas establecida usando como guía la neuroimagen avanzada.

Un metanálisis reunió 502 pacientes seleccionados para TIV con una ventana temporal de más de 3 horas de evolución, a partir de la presencia de penumbra en la neuroimagen avanzada. Incluyó pacientes de los ensayos clínicos DIAS (ventana de 3-9h), DEDAS (3-9h), DIAS-2 (3-9h), DEFUSE (3-6h) y EPITHET (3-6h). Aunque estos pacientes mostraron mayor tasa de recanalización y reperusión, no se logró establecer una relación con el pronóstico funcional⁸⁸. DEFUSE demostró que la RMN en secuencias de DWI/PWI podría identificar subgrupos en los que el tratamiento fuera probablemente eficaz y aquellos con mayor riesgo de complicaciones⁸⁹. Diferentes ensayos clínicos se están desarrollando para intentar ampliar la ventana temporal con TIV incluyendo criterios de selección mediante neuroimagen avanzada: EXTEND (4.5-9 h)⁹⁰, ITAIS II (3-9h)⁹¹ y WAKE-UP (ictus del despertar)⁹².

En relación al tratamiento endovascular, EXTEND IA⁴⁹ y SWIFT PRIME⁴⁸ establecieron como criterio adicional el uso de técnicas avanzadas de imagen (CT de perfusión, o RMN craneal) para identificar áreas de tejido potencialmente rescatable (penumbra). SWIFT PRIME comunicó que pacientes que mostraron áreas de tejido potencialmente rescatable tratados con terapia endovascular presentaron mejor pronóstico funcional que los que no mostraban este perfil favorable en la neuroimagen. Recientemente los resultados del estudio DAWN⁵⁴ y DEFUSE 3⁵³ han sido publicados. El DEFUSE 3⁵³ incluye pacientes entre las 6 y las 16 horas de evolución de la sintomatología con un volumen de infarto de menos de 70 ml y un ratio entre éste y el tejido rescatable mayor o igual a 1.8. Este estudio encuentra una proporción significativamente mayor de pacientes independientes a los 3 meses en el grupo tratado. En el DAWN⁵⁴ la mediana de tiempo desde *la última vez visto*

asintomático al tratamiento fue de 13.6 horas con un rango intercuartílico (RIQ) entre 11 y 18 horas. A los 90 días, 49% fueron funcionalmente independientes en comparación con el grupo control en los que la proporción de independencia funcional fue de 13%.

4.5. LA ATENCIÓN AL ICTUS, UNA CADENA DE SUPERVIVENCIA.

Dada la enorme repercusión del tiempo en el pronóstico funcional del paciente, es de vital importancia la gestión de cada minuto desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento. La atención al paciente con ictus es una cadena de supervivencia en la que es vital la coordinación y la rapidez de los distintos profesionales que intervienen. También es importante la creación de redes asistenciales efectivas y la adaptación y distribución de los recursos de los que disponemos.

Como hemos visto en apartados anteriores cada minuto cuenta. La cadena de supervivencia del ictus se basa en distintos eslabones interconectados de forma estrecha⁹³: Desde el reconocimiento de los síntomas por el paciente o los testigos, pasando por la fase de atención prehospitalaria a través de la activación de código ictus, el tratamiento urgente y el ingreso en la UI, hasta la rehabilitación y la prevención secundaria.

4.5.1. La atención prehospitalaria y el Código Ictus.

La cadena de atención al ictus comienza con el reconocimiento de los síntomas por parte del paciente, familiares o testigos. Para ello es fundamental las campañas de educación poblacional. Numerosos estudios han demostrado que la educación pública intensa y continua sobre los signos y síntomas relacionados con el ictus mejora el reconocimiento de éste^{93,94}. La Estrategia del Ictus del Sistema Nacional de Salud ya reconoce en 2008 su importancia y establece como objetivo específico "desarrollar campañas de información y actividades de formación dirigidas a grupos de riesgo identificados, para aumentar el conocimiento de la población en los síntomas alarma y pautas de actuación"⁹³. El estudio CASPR⁹⁴ estimó que el

aviso inmediato a los sistemas de emergencias médicas por parte de los afectados o sus familiares permitiría aumentar el porcentaje de pacientes tratados con activador del plasminógeno tisular (tPA) del 4,3 al 28,6%.

El uso de escalas neurológicas adaptadas a los profesionales paramédicos que realizan la atención prehospitalaria puede resultar útil para facilitar el diagnóstico del episodio agudo y minimizar los errores diagnósticos, además de ofrecer una valiosa información sobre la evolución del estado neurológico durante el traslado hasta el centro de referencia. La Cincinnati Prehospital Stroke Scale⁹⁵, ampliamente utilizada y de fácil aplicación, permite el diagnóstico de un ictus agudo con una gran sensibilidad a partir de tres simples ítems, debiendo aparecer uno de los tres síntomas para considerar la sospecha de ictus: Desviación facial, debilidad del brazo o alteración del lenguaje.

Una vez reconocidos los síntomas de ictus, es necesario que exista una red coordinada entre los servicios de emergencias médicas y los centros hospitalarios de una región sanitaria que permita el traslado directo de los pacientes con ictus al centro donde se centralicen los recursos necesarios para su tratamiento especializado.

El código ictus extrahospitalario es un protocolo asistencial multidisciplinar que permite reconocer precozmente los síntomas y signos del ictus con la consiguiente priorización de cuidados y traslado inmediato a un hospital con UI. El sistema requiere una estrecha coordinación dentro de unos límites geográficos definidos entre los servicios de emergencias médicas, los centros de atención primaria, hospitales comarcales y los centros con UI. Su objetivo es seleccionar los pacientes que potencialmente puedan beneficiarse de un tratamiento revascularizador en el menor tiempo posible. Su funcionamiento óptimo depende en gran medida de que los profesionales implicados en la atención al paciente conozcan los criterios de activación y los protocolos establecidos⁹⁶.

La activación de código ictus extrahospitalario ha demostrado ampliamente disminuir el tiempo desde el inicio al tratamiento y por tanto aumentar el número de pacientes candidatos a la terapia⁹⁷⁻¹⁰⁰. Un estudio desveló que los pacientes que son derivados directamente al centro de referencia mediante el sistema código ictus,

mostraban mejor pronóstico funcional que los derivados en primera instancia a los hospitales comunitarios o de primer nivel.⁹⁶

El procedimiento operativo del código ictus extrahospitalario puede resumirse en los siguientes puntos¹⁰¹:

- Coordinación de la disponibilidad de los recursos existentes a través del Centro Coordinador de Urgencias.
- Centralización de la información de las distintas unidades periféricas sobre la detección de un posible candidato de código ictus (Unidades de Atención Primaria, Centros Coordinadores de Urgencias, Servicios de Emergencias Extra-hospitalarias, otros).
- Distribución de pacientes y activación de los hospitales con UI: El centro Coordinador de Urgencias designa al centro receptor con UI más cercano. Desde el centro receptor se establecen los mecanismos que aseguran una recepción directa y rápida del paciente.
- Desactivación si el paciente presenta algún criterio de exclusión.

4.5.2. La atención intrahospitalaria.

Aunque el protocolo de atención prehospitalaria o código ictus cuenta con elementos bien definidos como hemos visto anteriormente, los protocolos de actuación intrahospitalarios son más heterogéneos ya que tienden a adaptarse a las circunstancias y a los recursos de cada centro.

En el EISNS⁹³ se establece que los hospitales que atiendan ictus o AITs dispondrán de los procesos diagnósticos, médicos y quirúrgicos necesarios, así como algoritmos decisorios y tiempos máximos de realización de neuroimagen, trombólisis, prevención y otros.

La guía AHA/ASA es más específica en esta cuestión y establece niveles de evidencia para cada acción intrahospitalaria que forma parte del proceso diagnóstico y terapéutico del ictus agudo⁴². Recomienda un protocolo organizado para pacientes con sospecha de ictus con un nivel de evidencia Clase I, B. El objetivo es completar una evaluación y comenzar el tratamiento trombolítico dentro de los 60 minutos de la llegada del paciente al servicio de emergencias. Se recomienda para ello la

designación de un equipo multidisciplinar de ictus agudo que incluya médicos neurólogos, enfermeras y personal de laboratorio y radiología. Además concreta las siguientes recomendaciones a tener en cuenta para el diseño de dichos protocolos intrahospitalarios:

- Se recomienda el uso de una escala de evaluación de la severidad clínica del ictus, preferiblemente la National institute of Health Stroke Scale (Clase I, Nivel de Evidencia B).
- Se recomienda reducir el número de pruebas diagnósticas antes del inicio del rt-PA. Sólo la evaluación de la glucemia debe preceder al inicio de este tratamiento (Clase I, Nivel de evidencia B).
- La realización de un electrocardiograma (ECG) no debe retrasar el inicio del rt-PA (Clase I, Nivel de Evidencia B).
- La evaluación inicial de la troponina no debe retrasar el inicio del rt-PA (Clase I, nivel de evidencia C).
- La utilidad de las radiografías de tórax en el contexto del ictus agudo en ausencia de evidencia de enfermedad vascular pulmonar, cardíaca o pulmonar aguda no está clara. No debe demorar innecesariamente la administración del tratamiento (Clase IIb, Nivel de evidencia B).
- Se recomienda la realización de neuroimagen de forma urgente. En la mayoría de los casos, el TC simple proporciona la información suficiente para el inicio del tratamiento con rt-PA (clase I, nivel de evidencia A).
- Se recomienda un estudio vascular intracraneal no invasivo durante la evaluación inicial de imagen del paciente con ictus agudo para la selección de pacientes para tratamiento endovascular, pero no debe retrasar el rt-PA intravenoso si está indicado (Clase I, nivel de evidencia A).
- Se puede considerar el TC de perfusión y la perfusión y difusión en resonancia magnética, incluidas las medidas de núcleo de infarto y penumbra, para la selección de pacientes para terapia de reperusión aguda más allá de las ventanas de tiempo establecidas (Clase IIb, Nivel de evidencia B).

Dada la importancia del diseño de protocolos de atención intrahospitalarios eficaces, el tiempo de llegada del paciente al hospital hasta el inicio del tratamiento (tiempo Puerta-Aguja) está siendo considerado como un indicador de control de la

calidad asistencial¹⁰².

4.5.3. La organización del tiempo desde el inicio al tratamiento y la definición de objetivos temporales.

El tiempo desde el inicio de los síntomas al tratamiento (tiempo Inicio-Aguja) puede dividirse como hemos visto en apartados anteriores en dos grandes intervalos: El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la llegada a urgencias (tiempo Inicio-Puerta) y el tiempo desde la llegada del paciente al hospital hasta su tratamiento con rt-PA (tiempo Puerta-Aguja). Dentro del intervalo intrahospitalario se distinguen dos tiempos claramente diferenciados, el tiempo hasta la realización de la neuroimagen (tiempo Puerta-TC) y el tiempo desde la realización de la neuroimagen hasta el tratamiento con rt-PA (tiempo TC-aguja). **Figura 3.**

Es fundamental considerar estos intervalos temporales en orden de diseñar estrategias más eficientes en cada etapa de la atención al paciente con ictus agudo.

El objetivo temporal establecido para la fase prehospitalaria según el Plan de Atención al paciente con Ictus de la Comunidad de Madrid¹⁰¹ y el EISNS⁹³ es obtener un tiempo Inicio-Puerta menor de 2 horas. En cuando a los objetivos intrahospitalarios se establece en la primera como indicador de calidad el número de pacientes con un tiempo puerta-TC menor de una hora y en la segunda decidir el tratamiento dentro de los 60 primeros minutos tras la llegada del paciente al servicio de urgencias del hospital. Estos objetivos establecidos hace años, resultan actualmente laxos dada la exigencia de la práctica clínica. En este sentido, la guía AHA/ASA es más explícita y establece los siguientes:

- ✓ **Llegada a Urgencias-Atención médica ≤ a 10 minutos.**
- ✓ **Llegada a Urgencias-Equipo de Ictus ≤ 15 minutos.**
- ✓ **Llegada a Urgencias-Inicio de TC craneal ≤ a 25 minutos.**
- ✓ **Llegada a Urgencias-Interpretación de TC craneal ≤ 45 minutos.**
- ✓ **Tiempo Puerta-Aguja ≤ 60 minutos.**
- ✓ **Llegada a Urgencias- Ingreso en la Unidad de Ictus ≤ 3 horas.**

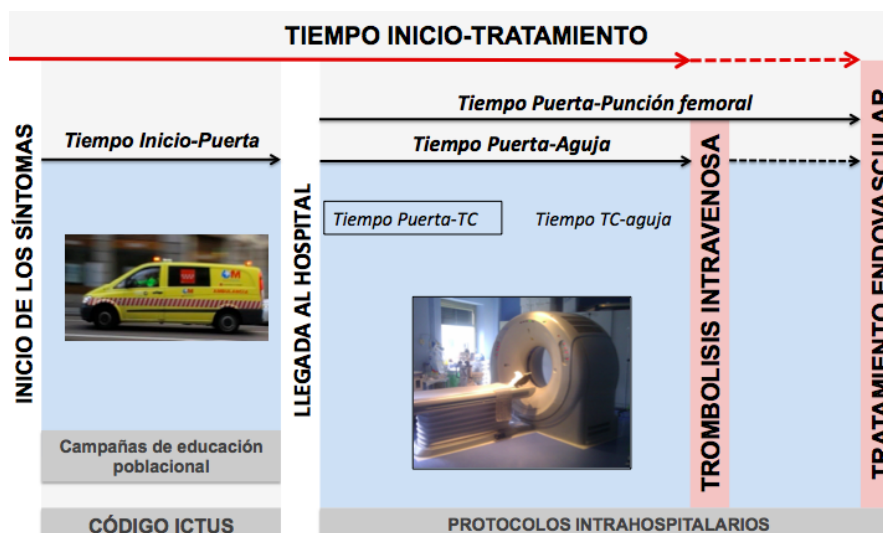


Figura 3. Estructuración del tiempo desde el inicio de los síntomas al tratamiento con trombólisis intravenosa y/o tratamiento endovascular.

En la última actualización de la guía AHA/ASA 2018, los objetivos dedicados a la atención intrahospitalaria son más exigentes y se establece¹⁰³:

- ✓ **Llegada a Urgencias-Inicio de TC craneal \leq a 20 minutos en al menos el 50% de los pacientes.**
- ✓ **Tiempo Puerta-Aguja \leq 45 minutos en al menos el 50% de los pacientes.**

Actualmente con la evidencia derivada de los últimos ensayos clínicos que establecen la mayor eficacia del tratamiento combinado, es imprescindible no retrasar el inicio hasta el tratamiento endovascular. En este sentido, debemos tener en cuenta los siguientes intervalos temporales que se han establecido en la literatura. El tiempo desde la llegada a urgencias hasta el inicio del tratamiento endovascular (Puerta-Punción femoral), desde la realización de la neuroimagen hasta el inicio del tratamiento (TC-punción femoral) y el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la recanalización del vaso ocluido (tiempo Inicio-Recanalización).

The Standards and Guidelines Committee of the Society of NeuroInterventional Surgery, propone los siguientes tiempos de actuación intrahospitalarios¹⁰⁴:

- ✓ **Tiempo Puerta-Aguja menor o igual a 30 minutos.**
- ✓ **Tiempo TC-punción femoral menor o igual a 60 minutos.**
- ✓ **Tiempo TC-recanalización menor o igual a 90 minutos.**

Algunos centros ya han conseguido publicar resultados con un tiempo TC-recanalización de 90 minutos aunque reconocen que este objetivo temporal actualmente es un tanto ambicioso¹⁰⁵. Este tiempo a la recanalización resulta difícilmente alcanzable si continuamos considerando el objetivo de tiempo Puerta-Aguja de 60 minutos o incluso de 45 minutos. En la literatura existe un llamamiento a que el tiempo Puerta-Aguja se sitúe por debajo de los 30 minutos ya que consideran actualmente el objetivo marcado por dichas guías terapéuticas y que se remonta ya a 1995 claramente insuficiente¹⁰⁶.

4.6. ORGANIZACIÓN DE LA ATENCIÓN AL ICTUS EN LA COMUNIDAD DE MADRID.

4.6.1. Plan de Atención al Paciente con Ictus de la Comunidad de Madrid.

En 2008 se pone en marcha el Plan de Atención al Paciente con Ictus de la Comunidad de Madrid⁶⁹. Este plan tiene como objetivos:

- ✓ Ofrecer un abordaje integral abarcando la información al paciente, los profesionales de atención primaria, los servicios de urgencia extra-hospitalarios, las urgencias hospitalarias y los servicios y secciones de neurología de los hospitales que atienden ictus.
- ✓ Coordinar los aspectos de prevención, rehabilitación y reintegración social una vez que el paciente ha pasado la fase aguda.
- ✓ Incrementar la accesibilidad a los recursos y la equidad en el servicio en la Comunidad de Madrid.

- ✓ Establecer la definición y los criterios para activación de Código Ictus (extrahospitalario e intrahospitalario)
- ✓ Definir los niveles asistenciales: Hospital con Equipos de Ictus, Hospital con Unidades de Ictus y Hospital de Referencia, con un plan de derivaciones entre ellos, constituyendo así una red asistencial.
- ✓ Incorporar un sistema de evaluación y seguimiento que permitan la detección de aspectos que puedan ser perfeccionados y por tanto tender a la mejora y a la adaptación continua.

En 2014 tiene lugar la actualización de este plan¹⁰¹. Como novedades más importantes destacan la ampliación de la ventana temporal de código ictus, incorporar el protocolo sobre tratamiento endovascular, destacar la importancia de la introducción del teleictus para acortar el tiempo al tratamiento de los pacientes que llegan a los hospitales sin UI por medios propios, introducir el Registro Ictus para recopilar los resultados de la práctica asistencial que servirán para obtener datos reales y globales que permitan realizar un seguimiento y la introducción de un plan para la evaluación continua de estos resultados.

4.6.2. El modelo de Código Ictus.

Se especifica que el código ictus debe de cumplir las siguientes características descritas a continuación¹⁰¹.

a. Requisitos.

- ✓ Consideración del ictus como una emergencia médica con priorización de la atención a estos pacientes.
- ✓ Formación específica tanto del personal sanitario como de la población para reconocimiento precoz de los síntomas de ictus.
- ✓ Cuidados específicos prehospitalarios en la atención del paciente para que llegue al hospital en la mejor posible situación clínica.
- ✓ Priorización del traslado.
- ✓ Coordinación con el resto de los eslabones asistenciales según el protocolo operativo del SUMMA 112.

b. Criterios de Inclusión y de Exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN CÓDIGO ICTUS

- Inicio de los síntomas a puerta de hospital < 9 horas u hora de inicio desconocida.
- Situación basal del paciente previa al Ictus: Escala de Rankin Modificado (eRm) ≤ 2 .
- Déficit neurológico actual presente en el momento del diagnóstico. Presencia de alguno de los síntomas de sospecha de Ictus: Debilidad o parálisis repentina de la cara, el brazo o la pierna de un hemicuerpo. Dificultad para hablar o entender. Pérdida de visión brusca de uno o ambos ojos. Cefalea intensa, repentina y sin causa aparente asociada a náuseas y vómitos (no achacable a otras causas). Dificultad repentina para caminar, pérdida de equilibrio o coordinación.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN EN CÓDIGO ICTUS

- No cumple criterios diagnósticos de Ictus.
- Más de 9 horas de evolución de los síntomas.
- Paciente con gran dependencia: ERm ≥ 3 .
- Situación clínica de enfermedad avanzada irreversible.
- Demencia (moderada-grave).

4.6.3. Niveles asistenciales y organización de la Red Asistencial.

Todos los pacientes con sintomatología sugestiva de ictus deben ser dirigidos lo más rápido posible a un hospital con los medios necesarios para atender ictus. Con este fin la red la Comunidad de Madrid se divide en los siguientes niveles asistenciales.

Los hospitales con Equipos de Ictus constituyen el nivel básico de atención a los pacientes con ictus. Se definen como un equipo multidisciplinar de especialistas que colaboran en el diagnóstico y tratamiento protocolizado del ictus, coordinado por neurólogos. Deben contar con protocolos para la derivación del paciente cuando sea necesario hacia centros con UI u Hospitales de Referencia de Ictus.

Los hospitales con Unidades de Ictus están dotados de personal, infraestructura y programas necesarios para estabilizar y tratar a la mayoría de los pacientes con ictus durante su fase aguda. Su característica distintiva es que dispone de una UI.

Los denominados Centros de Ictus u Hospitales de Referencia de Ictus, requieren disponer de neurólogos, neurocirujanos, intensivistas y neurorradiólogos intervencionistas las 24 horas, los 7 días a la semana. Además de disponer de los recursos y protocolos necesarios para la aplicación de las distintas modalidades de tratamiento en fase aguda.

Actualmente la red de la Comunidad de Madrid, se compone de 10 hospitales con Unidades de Ictus y 15 hospitales comunitarios que trabajan de forma interconectada para asegurar una atención precoz y adecuada a aproximadamente 6.3 millones de habitantes¹⁰⁷.

Para hacer frente al incremento creciente de la demanda de tratamiento endovascular debido a los últimos resultados que demuestran la superioridad de este tipo de terapia frente al tratamiento médico convencional, dos Centros de Ictus estratégicamente situados (nodo Norte y nodo Sur) proporcionan una atención 24 horas/7 días a la semana, en un sistema de guardias rotativo^{107,108}.

Los pacientes en los que la sospecha de oclusión de vaso mayor es alta, son directamente trasladados al centro de guardia de intervencionismo (mother-ship model) utilizando la escala de valoración prehospitilaria MADRID-DIRECT¹⁰⁹. Esta escala de valoración prehospitilaria suma a las categorías establecidas en la escala Rapid Arterial Occlusion Evaluation (RACE)¹¹⁰, la edad, el sexo y la presión arterial en el momento de la atención. Se ha demostrado que pacientes con una escala RACE \geq a 5, menores de 81 años y con una presión arterial sistólica < 190 mmHg tienen una alta probabilidad de sufrir una oclusión de vaso mayor (OR 33.8)¹⁰⁹.

Si la sospecha de oclusión de vaso mayor es baja, o el paciente se encuentra más alejado del Centro de Ictus, el paciente es trasladado al centro con Unidad de Ictus más cercana para valorar tratamiento con TIV y/o ingreso en la Unidad de Ictus. Los pacientes que necesiten posteriormente tratamiento endovascular son

trasladados al Centro de Ictus tras la administración de TIV de la forma más rápida posible (drip-and ship-model)¹⁰⁸. Este circuito de pacientes en fase aguda también son descritos y especificados en posteriores análisis del ESCAPE y SWIFT PRIME⁷⁸.

Cuál es el modelo de atención más adecuada todavía es motivo de debate. Un estudio que analiza esta cuestión, concluye que para el diseño de redes asistenciales efectivas se debe no sólo tener en cuenta el tiempo de traslado al centro de intervencionismo primario si no también los tiempos de atención intrahospitalarios de cada centro¹¹¹.

4.7. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO: EL TIEMPO HASTA EL TRATAMIENTO Y LAS NUEVAS EXIGENCIAS DE LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL.

Los últimos metanálisis publicados sobre TIV continúan demostrando que el tiempo hasta el tratamiento es el factor más importante para el pronóstico funcional del paciente en el ictus isquémico agudo, más importante incluso que la gravedad del ictus o la edad^{39,40}. Aunque la TIV continúa siendo el primer paso en el tratamiento del ictus isquémico agudo, recientemente la superioridad del tratamiento combinado con rt-PA y trombectomía mecánica ha sido demostrada⁵². Actualmente no sólo es importante iniciar la TIV lo antes posible, si no que resulta fundamental no retrasar el inicio del tratamiento endovascular en este grupo de pacientes. Dada la enorme repercusión del tiempo en el pronóstico funcional de los pacientes con ictus, es fundamental gestionar de forma adecuada cada minuto que pasa desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento.

Debido a la heterogeneidad de los protocolos intrahospitalarios, no es infrecuente que se pierda un tiempo muy valioso dentro de los hospitales. En los últimos años han sido publicados resultados de protocolos de actuación "ultrarrápidos" que han conseguido reducir el tiempo desde la llegada del paciente al hospital hasta la administración de la TIV (tiempo Puerta-Aguja) a 20 minutos de mediana^{112,113}, muy por debajo de los 60 minutos e incluso de los 45 minutos recomendados en las guías terapéuticas actuales⁴⁵. Existe una llamada en la literatura médica, a que el tiempo Puerta-Aguja se sitúe actualmente por debajo de 30 minutos ("good is not enough")¹⁰⁶.

Sin embargo, de momento no existen datos de protocolos intrahospitalarios equiparables en nuestro medio. Un estudio multicéntrico que analizó de forma prospectiva los tiempos de 8 Unidades de Ictus españolas durante el año 2013 objetivó una mediana de tiempo Puerta-TC de 27 minutos y un tiempo Puerta-Aguja de 64 minutos¹¹⁴. El Hospital Universitario Gregorio Marañón previamente había comunicado un tiempo Puerta-Aguja de 52 minutos en un período comprendido entre los años 2009-2012¹¹⁵.

Aunque estos tiempos de actuación se encuentran dentro de los parámetros recomendados en las guías terapéuticas, la evidencia clínica actual exige la implantación de protocolos intrahospitalarios más eficaces y eficientes que logren acortar los tiempos al tratamiento con TIV sin retrasar el inicio del tratamiento endovascular. Además el tiempo Puerta-Aguja se ha definido como factor clave en el diseño de redes asistenciales efectivas teniendo en cuenta tanto los traslados directos al Centro de Ictus como los traslados secundarios¹¹¹.

En relación a la reflexión anterior podemos resumir que la importancia de realizar este proyecto se basa en tres aspectos fundamentales:

1. Por un lado y la razón principal, mejorar el pronóstico funcional del paciente con ictus consiguiendo reducir el tiempo al tratamiento recanalizador tal y como reflejan los principales ensayos clínicos.
2. En términos de gestión sanitaria, mejorar la atención intrahospitalaria y la calidad asistencial en el centro. El tiempo Puerta-Aguja forma parte de los "indicadores de calidad para hospitales del sistema de nacional de salud⁹³", demostrando su reducción ser una medida coste-eficiente.
3. El último aspecto a considerar es resaltar la importancia del diseño de protocolos intrahospitalarios eficaces y hacer un llamamiento a la homogeneización y a la fijación de nuevos objetivos temporales de atención intrahospitalaria en nuestro medio acordes con la exigencia de la práctica clínica actual. Por otro lado, este estudio puede incentivar la extensión de estas medidas a otros centros y motivar el inicio de colaboraciones multicéntricas en este sentido.

5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Consideramos que la introducción de un Nuevo Protocolo de Actuación Intrahospitalario en el ictus agudo podría reducir los tiempos de actuación en este centro de forma similar a los centros que han adoptado protocolos “ultrarrápidos” y corregir los factores de retraso en la administración de TIV detectados en el período previo. Consecuentemente las medidas implantadas, podrían también acortar los tiempos de actuación en pacientes que son tratados con trombectomía mecánica y en el global de los pacientes atendidos como Código Ictus.

Acorde a los resultados de los ensayos clínicos y de otras grandes series de pacientes tratados en la práctica clínica habitual, la reducción de los tiempos de actuación podrían traducirse en una mejoría en el pronóstico funcional de los pacientes tratados en el centro.

Este estudio podría ser además referente para otros centros que también quieran sumarse a la propuesta de mejorar sus tiempos de actuación e incluso incentivar el inicio de proyectos multicéntricos de monitorización y control de calidad de la organización intrahospitalaria.

En relación a la hipótesis discutida en el apartado anterior se establecen los siguientes objetivos:

Objetivos principales:

1. Analizar si la implantación de un Nuevo Protocolo de atención intrahospitalario consigue reducir de forma segura y eficaz los tiempos hasta el tratamiento con trombólisis intravenosa de los pacientes con ictus agudo.
2. Comprobar si el Nuevo Protocolo corrige los factores asociados a demoras en la administración de trombólisis intravenosa identificados en el período previo.

Objetivos secundarios:

3. Cuantificar el efecto en la reducción de la demora intrahospitalaria de cada intervención y su repercusión en los intervalos de tiempo Puerta-TC, TC-aguja y Puerta-Aguja.
4. Comprobar si el Nuevo Protocolo de actuación consigue reducir también los tiempos al inicio del tratamiento con trombectomía mecánica.
5. Analizar la relación del tiempo hasta el tratamiento y el pronóstico funcional a los 3 meses de los pacientes tratados en esta serie.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Los métodos inicialmente diseñados para reducir la ineficiencia de los procesos de manufacturación son aplicados actualmente a la gestión sanitaria para crear circuitos y redes asistenciales más eficaces y de mayor calidad¹¹⁶.

Para responder a los objetivos previamente planteados, los pasos que vamos a seguir en el desarrollo del Nuevo Plan de Actuación para disminuir los tiempos de actuación en el ictus agudo rememoran estos principios básicos de gestión de calidad. **Figura 4.**

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio unicéntrico antes/después, comparando los datos obtenidos de una cohorte prospectiva (después de la introducción de la nueva intervención), con los resultados obtenidos del período anterior al Nuevo Protocolo.

El Hospital Universitario Gregorio Marañón es un hospital de tercer nivel situado en el centro de Madrid cuya área de atención abarca alrededor de un millón de habitantes. Cuenta con una Unidad de Ictus desde el año 2002 con 6 camas monitorizadas, un equipo de neurología vascular y enfermería especializada. Fuera del horario laboral, existen dos neurólogos de guardia (adjunto y residente). Se realiza trombectomía mecánica llevada a cabo por el equipo de Radiología Intervencionista durante el horario laboral. Desde el año 2015 la Unidad de Ictus cuenta con la Certificación de Calidad según la Normativa ISO 9001. En la evaluación rutinaria se incluyen indicadores para la monitorización estrecha de los tiempos de actuación intrahospitalarios, los efectos adversos y pronóstico funcional de los pacientes tratados con terapias de revascularización.

6.1.1. Cronograma.

Entre los años 2009 a 2012 analizamos de forma retrospectiva los tiempos de actuación y los factores relacionados con demoras intrahospitalarias en los pacientes que fueron tratados con TIV de forma consecutiva. A partir de los resultados de este análisis, durante el año 2013 diseñamos el Nuevo Protocolo de Actuación con el objetivo de reducir los tiempos de atención y corregir los factores de demora previamente identificados. En Febrero del año 2014 se inició la implantación gradual de las nuevas medidas. Se recogieron de forma prospectiva los datos de los

pacientes tratados con TIV y/o trombectomía mecánica de forma consecutiva hasta 3 meses después de la implantación de la última medida. Se compararon los tiempos de actuación antes (Enero 2009- Diciembre 2012) y después (Febrero 2014 - Abril 2017) de la introducción del Nuevo Protocolo. **Figura 4.**

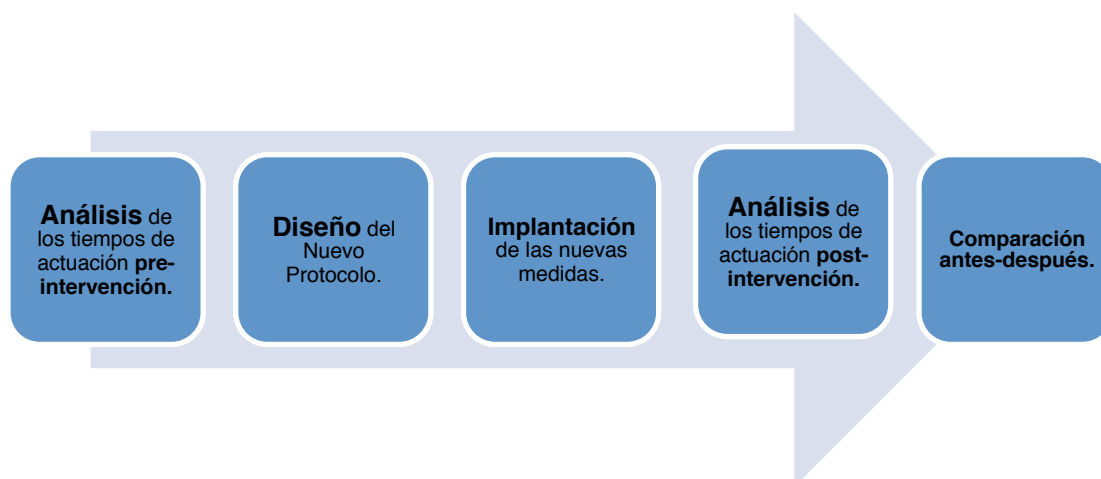


Figura 4. Cronograma del estudio. Se detallan los puntos básicos y las fases consecutivas que se han seguido en el desarrollo del Nuevo Plan de Actuación con el objetivo de reducir los tiempos asistenciales en el ictus agudo.

6.1.2. Análisis del período preintervención y punto de partida.

El análisis del protocolo y los tiempos de actuación intrahospitalarios en el período preintervención es la base sobre la que se desarrolla el proyecto. Este primer punto nos permitió conocer la situación y el contexto sobre el que partíamos para el diseño y la planificación posterior de las acciones de mejora.

En el año 2013, sentamos las bases del proyecto analizando de forma exhaustiva nuestro protocolo, los tiempos de actuación y los factores asociados a demoras intrahospitalaria en la administración de TIV en el hospital. Para ello, realizamos un análisis retrospectivo de una cohorte prospectiva de 239 pacientes tratados con TIV entre los años 2009-2012¹¹⁵. El protocolo previo a la implantación de las nuevas medidas se describe en la **Tabla 1**.

Los tiempos de actuación intrahospitalarios durante el periodo 2009-2012 fueron los siguientes (mediana en minutos [Rango intercuartílico]):

- ✓ tiempo Inicio-Puerta 84 (60-120);
- ✓ tiempo Puerta-TC 17 (13-24,75);
- ✓ tiempo TC-Aguja 34 (26-47);
- ✓ tiempo Puerta-Aguja 52 (43-70);
- ✓ tiempo Inicio-Aguja 145 (120-180).

El análisis de los factores que influyeron en el tiempo Puerta-Aguja mostró que la realización de pruebas de neuroimagen avanzada antes de la TIV (angioTC) y el "efecto de fin de ventana", fueron factores independientes que se relacionaron con demoras en el inicio de la TIV en el hospital; por otro lado, la activación de código ictus extrahospitalario redujo claramente los tiempos Puerta-Aguja. Estos hallazgos se resumen a continuación:

- ✓ La realización de pruebas de imagen avanzada previas al tratamiento (angioTC) aumentó un 13% el tiempo Puerta-Aguja.
- ✓ Por cada 30 minutos de tiempo Inicio-Puerta, el tiempo Puerta-Aguja se redujo 4.7 minutos ("efecto de fin de ventana").
- ✓ La activación de código ictus extrahospitalario redujo el tiempo Puerta-Aguja hasta en un 26%.

En base a estos resultados, se diseña el nuevo protocolo de actuación que se describe a continuación.

6.1.3. Nuevo Protocolo de Actuación.

A partir de los resultados del estudio que analizó los pacientes tratados con TIV entre los años 2009-2012 como se detalla en el período anterior, se diseñó durante el año 2013 un Nuevo Protocolo de Actuación Intrahospitalario, con el objetivo de reducir los tiempos Puerta-Aguja objetivados en el período previo. Posteriormente, dada la evidencia de los ensayos clínicos que mostraron la superioridad del tratamiento combinado a principios de 2015, el objetivo del proyecto incluyó el análisis de los tiempos de actuación al tratamiento con trombectomía mecánica.

a. Diseño de las nuevas medidas.

A continuación se describe las nuevas medidas introducidas con respecto al protocolo de actuación intrahospitalario previo:

- **Antes de la llegada del paciente:**
 - ✓ Cuando el neurólogo de guardia es preavisado por los servicios de emergencias, inmediatamente revisa la historia clínica electrónica del paciente incluyendo medicación, antecedentes personales y situación basal previa.
 - ✓ En los casos en los que se dispone de la historia clínica del paciente electrónica en el centro, se solicitan las pruebas complementarias (analítica de sangre y TC craneal) antes de su llegada.
- **Después de la llegada del paciente:**
 - ✓ El paciente es evaluado de forma inmediata por neurología de guardia en el cuarto de soporte vital. Enfermería obtiene las constantes vitales, la glucemia y la analítica de sangre incluyendo hemograma, bioquímica y coagulación y ésta es trasladada de forma urgente a laboratorio.
 - ✓ Cuando el paciente toma antivitamina K o existe una sospecha de coagulopatía, se obtiene el International Normalized Ratio (INR) de forma inmediata mediante el sistema Point-Of-Care INR test.
 - ✓ No es necesario repetir el electrocardiograma (ECG) si ya ha sido realizado por los servicios de emergencias y no existe sospecha de alteración cardíaca. El neurólogo de guardia explora al paciente y obtiene la puntuación en la NIHSS.
 - ✓ Tras esta evaluación el paciente es trasladado de forma urgente al TC craneal. Se realiza un TC craneal simple inicialmente. Si el paciente reúne criterios para la TIV se inicia el bolo en la mesa de TC y a continuación se realiza el angioTC de forma inmediata para la selección de pacientes para tratamiento endovascular. El angioTC sólo se realiza antes de la TIV en casos de dudas diagnósticas o sospecha de trombosis de la arteria basilar. El bolo en TC de momento no está disponible en horario nocturno (23 horas - 8 horas), por lo que en este

período horario, se actúa según el protocolo previo.

- ✓ No es necesario esperar al resultado del hemograma y la coagulación antes de iniciar el tratamiento si no existe sospecha de trombocitopenia o coagulopatía.
- ✓ Se deben evitar las demoras en la obtención del consentimiento informado siendo posible la utilización de un representante legal en aquellos casos en los que el propio paciente no pueda consentir o los familiares no se encuentren presentes.
- ✓ Si se detecta oclusión de vaso mayor, y el paciente reúne criterios para trombectomía mecánica, es trasladado directamente a la sala de intervencionismo sin esperar al efecto de la TIV.
- ✓ Los pacientes tras el tratamiento con TIV son ingresados en la Unidad de Ictus. Si requieren trombectomía mecánica son ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos o Unidad de Ictus según el estado del paciente.


	PERIODO PREINTERVENCIÓN 2009-2012	NUEVO PROTOCOLO 2014-2017
ACTIVACIÓN DE CODIGO ICTUS EXTRAHOSPITALARIO (antes de la llegada del paciente al hospital). 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aviso a triaje, enfermería de urgencias y equipo de neurología vascular. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Solicitud a servicios de emergencias de datos de filiación del paciente. ✓ Revisión de antecedentes personales. ✓ Solicitud de pruebas complementarias previo a la llegada del paciente (analítica de sangre y TC craneal)
VALORACIÓN EN CUARTO DE SOPORTE VITAL AVANZADO (a la llegada del paciente a urgencias). 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Enfermería de urgencias: Constantes vitales, electrocardiograma, analítica de sangre. ✓ Neurológico de guardia: historia clínica, NIHSS. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Limitar la realización de ECG: sólo si sospecha de alteración cardiovascular o no lo han realizado los servicios de emergencias. ✓ Coaguachek (si toma de anti-vitamina K).
NEUROIMAGEN 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Realización de TC simple. ✓ Interpretación por neurólogo de guardia si radiología no inmediatamente disponible. ✓ Realización de angioTC previo a TIV a criterio de neurólogo de guardia. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Obtención de consentimiento informado (evitar demoras). ✓ Administración de bolo de rt-PA en mesa de TC tras TC simple (8-22 horas 7 días/semana). ✓ Realización de angioTC tras inicio de TIV. ✓ Paso a sala de intervencionismo directo si presencia de oclusión de vaso mayor y cumple criterios o derivación.
INGRESO EN UNIDAD DE ICTUS	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Espera de resultados de hemograma y coagulación. ✓ Obtención de consentimiento informado. ✓ Administración de TIV. ✓ Realización de dúplex transcraneal. ✓ Considerar trombectomía mecánica si oclusión de vaso mayor y no eficacia de TIV. ✓ Confirmación con angioTC sólo si necesario. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Revisión de resultados de analítica de sangre. ✓ Realización de electrocardiograma. ✓ Realización de estudio neurológico.

Tabla 1. Atención al ictus isquémico en el hospital antes y después de la introducción del Nuevo Protocolo de atención al ictus.

b. Implantación.

Durante Enero de 2014, se realizó la presentación del Nuevo Protocolo a todos los miembros que participan en la atención del código ictus. El inicio de la implantación de las nuevas medidas tuvo lugar en febrero de 2014. Las medidas fueron introducidas de forma gradual por razones logísticas, de aprendizaje del equipo o seguridad del protocolo. El calendario de implantación se resume en la siguiente tabla:

Fecha de implantación	Medida implantada
• Febrero 2014	✓ Revisión de antecedentes personales. ✓ No realizar ECG.
• Marzo 2014	✓ Solicitar las pruebas complementarias previas a la llegada del paciente.
• Mayo 2014	✓ No esperar los resultados de la coagulación si no existe sospecha de coagulopatía o antecedentes de toma de antivitamina K.
• Febrero 2016	✓ Bolo en TC horario laboral.
• Febrero 2017	✓ Bolo en TC consolidado, ampliación horario tardes (8 a 22h 7 días)

Tabla 2. Resumen del calendario de implantación gradual de las medidas de mejora que forman parte del Nuevo Protocolo de Actuación.

c. Seguimiento.

A lo largo del período de estudio se planificaron reuniones cada mes que incluyeron al equipo de vascular, neurólogos que realizan guardias y enfermería de la Unidad de Ictus. En estas reuniones se analizaron y se continúan analizando los tiempos de actuación, los problemas que puedan surgir con las nuevas medidas, incidencias y nuevas sugerencias. El formulario de recogida de datos descrito en adelante, permitió conocer si se realizaron todos los pasos del protocolo o en el caso de que no hubiese sido posible describir cuál fue el motivo (anexo 1). Esto permitió realizar un análisis de la adherencia al protocolo e identificar posibles puntos de mejora o dificultades en la puesta en marcha de las medidas rápidamente.

Además en estas reuniones se fomenta el trabajo en equipo y se recuerda la importancia del tiempo en el tratamiento del ictus agudo. Para continuar

manteniendo la motivación se realiza una mención simbólica al “mejor stroke team del mes”. Se trata del equipo formado por adjunto y residente que mejor tiempo Puerta-Aguja han realizando.

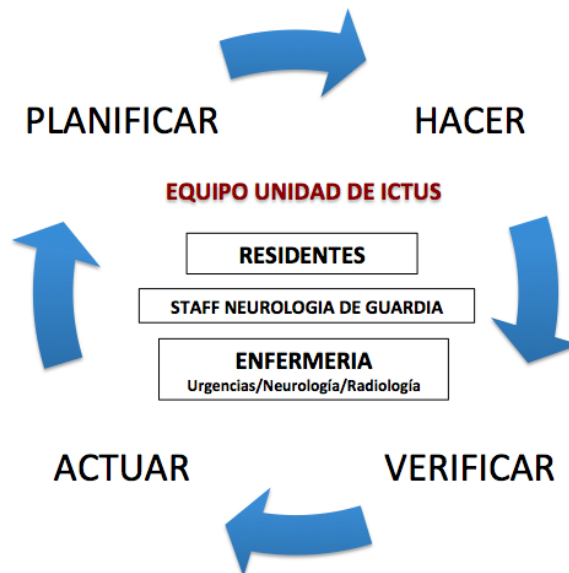


Figura 5. Una de las medidas esenciales del Nuevo Protocolo fue las reuniones de "feedback". En estas reuniones participa el equipo de vascular, los residentes y adjuntos de neurología, y enfermería de la Unidad de Ictus.

Las reuniones “feedback” permitieron hacer el cronograma inicialmente diseñado más flexible ya que la implantación de las nuevas medidas requirió un análisis constante y una nueva planificación, adaptada continuamente a los resultados y a las necesidades. **Figura 5.**

6.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

6.2.1. Criterios de inclusión.

- En el período preintervención se incluyeron de forma retrospectiva los pacientes tratados con TIV y/o trombectomía mecánica en el centro de forma consecutiva durante los años 2009-2012.
- En el período postintervención hay que distinguir dos períodos:

- ✓ Febrero 2014_Diciembre 2014: Inclusión de todos los pacientes atendidos en urgencias como código ictus potencialmente candidatos a tratamiento revascularizador. Esto incluye todos los pacientes con activación de código ictus extrahospitalario ó pacientes que llegan al hospital por medios propios o servicios de emergencias activándose código ictus a su llegada al centro (triaje). Los criterios de código ictus son los establecidos en el Plan de Atención al Ictus de la Comunidad de Madrid 2014. Este primer análisis ampliado a todos los pacientes atendidos como código ictus permite conocer si las medidas implantadas para reducir el intervalo Puerta-TC son eficaces en todos los pacientes con ictus agudo y no sólo en los pacientes finalmente tratados con terapias de reperusión.
- ✓ Enero 2015_ Abril 2017: Inclusión consecutiva sólo limitada a pacientes tratados con TIV y/o trombectomía mecánica en el centro.

6.2.2. Criterios de exclusión.

- ✗ En ambos períodos se excluyen pacientes ingresados en el centro que sufrieron ictus intrahospitalarios o pacientes trasladados con pruebas complementarias realizadas en otros centros.

6.3. VARIABLES ANALIZADAS.

6.3.1. Recogidas en todos los pacientes potencialmente candidatos a tratamiento revascularizador.

- ✓ Edad y sexo.
- ✓ Hipertensión arterial (HTA): Diagnóstico previo ó toma de fármacos antihipertensivos.
- ✓ Dislipemia (DL): Diagnóstico previo ó toma de fármacos hipolipemiantes.
- ✓ Diabetes mellitus (DM): Diagnóstico previo ó toma de fármacos para el control de la glucemia.

- ✓ Cardiopatía isquémica: Diagnóstico previo de enfermedad coronaria o signos de afectación isquémica a su llegada a urgencias.
- ✓ Fibrilación auricular (FA): Diagnóstico previo o detección en el ECG a su llegada a urgencias.
- ✓ Tabaquismo actual.
- ✓ Ictus previo o AIT.
- ✓ Situación basal previa al ictus definida por la eRm.
- ✓ Topografía del ictus: Territorio anterior o territorio posterior definido por sintomatología definitoria y/o prueba de imagen.
- ✓ Etiología del ictus según clasificación TOAST.
- ✓ Gravedad de la situación neurológica basal medida por la NIHSS.
- ✓ Hora de inicio del ictus.
- ✓ Hora de llegada al hospital.
- ✓ Hora de realización de TC simple.
- ✓ Tiempo Inicio-Puerta (mediana, minutos): tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas a la llegada al hospital.
- ✓ Tiempo Puerta-TC (mediana, minutos): tiempo desde la llegada del paciente al hospital hasta la realización de la primera prueba de imagen (TC simple).
- ✓ Activación de código ictus extrahospitalario, (sí/no).
- ✓ Solicitud de pruebas complementarias previas y revisión de los antecedentes personales antes de la llegada del paciente, (sí/no). Si no describir porqué.
- ✓ Repetición de ECG a su llegada a urgencias, (sí/no). Si sí describir porqué.

6.3.2. Recogidas sólo en pacientes tratados con TIV.

- ✓ Realización de angioTC antes del inicio de TIV, (sí/no).
- ✓ Motivos de realización de angioTC antes del inicio de TIV: dudas diagnósticas/sospecha de oclusión de arteria basilar.
- ✓ Espera de los resultados de coagulación de laboratorio o uso de coaguchek antes del inicio de TIV, (sí/no). Si sí describir porqué.
- ✓ Inicio de bolo de TIV en TC craneal, (sí/no). Si no describir porqué.
- ✓ Realización de neurosonología, (sí/no).

- ✓ NIHSS (basal) pre- TIV.
- ✓ Escala Rankin a los 3 meses.
- ✓ Presencia de hemorragia intracraneal sintomática según los criterios de ECASS II (sí/no).
- ✓ Diagnóstico de “stroke mimic”, (sí/no).
- ✓ Hora de inicio de TIV.
- ✓ Tiempo TC-Aguja, (mediana, minutos): Tiempo transcurrido desde la realización de la neuroimagen hasta el inicio de TIV.
- ✓ Tiempo Puerta-Aguja (mediana, minutos): Tiempo transcurrido desde la llegada del paciente a urgencias hasta la administración de TIV.
- ✓ Tiempo Inicio-Aguja: Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de TIV.

6.3.3. Recogidas sólo en pacientes tratados con trombectomía mecánica.

- ✓ Hora de inicio de punción femoral.
- ✓ Hora de fin de procedimiento: Hasta la recanalización de la arteria (trombectomía exitosa, TICl 2b/3) o hasta último pase con dispositivo si no se consigue la recanalización.
- ✓ Tiempo TC-Punción femoral (mediana, minutos): Tiempo desde la realización del TC simple hasta la hora de inicio de la trombectomía mecánica.
- ✓ Tiempo Puerta-Punción femoral (mediana, minutos): Tiempo desde la llegada del paciente a urgencias hasta el inicio de la trombectomía mecánica.
- ✓ Duración del procedimiento (mediana, minutos): Tiempo transcurrido desde la punción femoral hasta la recanalización exitosa o el último pase con dispositivo si no se consigue la recanalización.

6.4. RECOGIDA DE DATOS.

La recogida de datos en el período preintervención se realizó de forma retrospectiva a partir de la base de datos de pacientes tratados con TIV y/o trombectomía mecánica del centro.

Para el período postintervención se realizó un formulario específico de

recogida de datos que fue cumplimentado de forma prospectiva por el neurólogo directamente relacionado con la atención al paciente. Para el análisis de los tiempos de actuación en pacientes tratados con trombectomía mecánica se continuó usando el registro prospectivo de trombectomía mecánica del centro común al resto de centros de la Comunidad de Madrid.

A continuación se enumeran las cuestiones recogidas en el formulario (anexo I):

- Activación de código ictus extrahospitalario (sí/no).
- Hora de inicio de los síntomas.
- Hora de llegada del paciente al hospital.
- Hora de valoración por neurología.
- Hora de administración de rt-PA.
- Tiempo Inicio-Puerta.
- Tiempo Puerta-TC.
- Tiempo Puerta-Aguja.
- Tiempo Inicio-Aguja.
- Tiempo de realización de angioTC.
- ¿Se pudo registrar al paciente antes de su llegada en el hospital?
- ¿Se pudieron solicitar las pruebas complementarias previas, analítica de sangre/TC craneal?
- ¿Se revisó la historia clínica/antecedentes personales?
- ¿Se realizó ECG a la llegada del paciente a urgencias?
- ¿Se utilizó el sistema Point-of-Care INR test?
- ¿Se realizó angioTC antes de la TIV?
- Motivo de la realización de angioTC antes de la TIV.
- Si se inició rt-PA antes del resultado de la coagulación, ¿Hubo que suspender la TIV tras el resultado?
- ¿Se realizó neurosonología?

6.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó la versión 21 del programa estadístico SPSS.

Las variables dicotómicas son presentadas como números y porcentajes. Las variables cuantitativas se presentan como medias y desviaciones estándar (DE). Los tiempos de actuación intrahospitalarios se presentan como medianas y rangos intercuartílicos (RIQ).

Para comparar variables cualitativas se usó la prueba de chi cuadrado y test de Fisher. Para comparar variables cuantitativas que siguen una distribución normal se utilizó la prueba de t de student o ANOVA. Para comparar medianas entre dos grupos se utilizó la prueba estadística de U de Mann-Whitney para muestras no paramétricas y para más de dos grupos la prueba estadística de Kruskal-Wallis. Para establecer la existencia de correlación lineal se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

Se analizaron además las tendencias del tiempo Puerta-TC y TC-aguja en el primer cuatrimestre de la puesta en marcha del protocolo y la evolución posterior mediante la creación de un modelo ARIMA.

Para cuantificar la eficacia de cada una de las medidas introducidas y su influencia en los intervalos Puerta-TC, TC-aguja y Puerta-Aguja se compararon los tiempos de actuación en los pacientes en los que se llevaron a cabo las medidas y en los que no. Los valores con una $p < 0.1$ fueron incluidos en el análisis de regresión lineal multivariante. La edad, gravedad del ictus, sexo y activación de código ictus fueron incluidos en todos los casos por su relevancia. Las variables relacionadas con los tiempos de actuación fueron convertidas a la normalidad mediante el método de los dos pasos¹¹⁷.

Para analizar si existió relación con el tiempo al tratamiento y el pronóstico funcional a los 3 meses, se realizó un análisis de regresión logística para una puntuación en la escala Rankin modificada de 0-2 en el global de los pacientes tratados con TIV. El análisis se ajustó por edad y gravedad del ictus debido a la gran repercusión que han mostrado estas variables en el pronóstico funcional en estudios previos. También se ajustó por la variable “tratamiento endovascular”. Los intervalos temporales tanto del tiempo global al tratamiento como los tiempos intrahospitalarios se dividieron según la importancia establecida por la literatura.

6.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DEL TRATAMIENTO REVASCULARIZADOR.

Los criterios de inclusión y exclusión del tratamiento revascularizador tanto de TIV como de trombectomía mecánica, se basan en las últimas guías de tratamiento acordadas por la GEECV-SEN² y las guías de la Comunidad de Madrid¹⁰⁸. Además se han incorporado algunas modificaciones derivadas de las guía AHA/ASA⁴¹ y del último consenso de expertos de esta asociación realizado en 2014⁴².

6.7. ASPECTOS ÉTICOS. FINANCIACIÓN.

El presente estudio ha sido aprobado y financiado por el Instituto de Investigación Biomédica Gregorio Marañón mediante una Beca Postformación Sanitaria Especializada.

7. *RESULTADOS*

7.1. COMPARACIÓN DE LOS TIEMPOS DE ACTUACIÓN ANTES/DESPUÉS.

7.1.1. Características demográficas y basales.

En el período preintervención 239 pacientes fueron tratados con TIV desde Enero de 2009 hasta Diciembre de 2012. Tras el Nuevo Protocolo de actuación se incluyeron 222 pacientes tratados con TIV desde Febrero 2014 hasta Abril 2017. Las características basales de los pacientes antes y después del Nuevo Protocolo, se comparan en la **tabla 3**.

Los pacientes en el grupo postintervención presentaron a su llegada una puntuación en la escala NIHSS significativamente menor (14 puntos frente a 11 puntos, $p=0.05$). También se produjo un menor porcentaje de activación de código ictus extrahospitalario (preaviso), 88.3% frente a 78.8% en el período postintervención, $p=0.008$. El número de pacientes en los que se realizó tratamiento endovascular de rescate (en el propio centro o mediante traslado secundario) aumentó más de 3 veces durante el período postintervención [8.2% a 27.9%, ($p<0.001$)].

7.1.2. Análisis de los Tiempos de Actuación.

La mediana de los tiempos de actuación en minutos antes y después de la implantación del Nuevo Protocolo fueron los siguientes respectivamente (mediana, RIQ): tiempo Inicio-Puerta 84 (60-120)/ 82.5 (57.7-116.2), $p=0.9$; tiempo Puerta-TC 17 (13-24,75)/ 15 (11.7-20), $p<0.001$; tiempo TC-Aguja 34 (26-47)/ 18 (13-25), $p<0.001$; tiempo Inicio-Aguja 145 (120-180)/119 (93-155.2), $p<0.001$; tiempo Puerta-Aguja 52 (43-70)/ 34 (28-45), $p<0.001$.

Como se puede objetivar en la **tabla 4** se observó una disminución significativa de todos los tiempos de actuación intrahospitalarios e incluso del tiempo global al tratamiento con TIV (tiempo Inicio-Aguja).

	Período Pre-intervención	Período Post-intervención	p
n	239	222	
Período de estudio	2009-2012	2014-2017	
Edad (DE)	69.24 (12.8)	70.5 (14.9)	0.32
Sexo (varón)	135 (56.5%)	124 (56.1%)	0.50
NIHSS basal	14	11	0.05
(mediana, RIQ)	(9-18)	(7-18)	
eRm previa			
0	188, 78.7%	187, 84.6%	0.55
1	42, 17.6%	24, 10.9%	
2	3, 1.3%	5, 2.3%	
3	6, 2.5%	5, 2.3%	
HTA	143 (59.8%)	132 (59.5%)	0.50
DL	90 (37.7)	82 (37.1%)	0.49
DM	60 (25.1%)	51 (23.1%)	0.34
Fumador actual	43 (18%)	30 (13.6%)	0.12
Cardiopatía isquémica	33 (15%)	34 (15.4%)	0.5
Fibrilación auricular	44 (18.4%)	31 (13.9%)	0.26
Ictus previo	27 (11.3%)	31 (14%)	0.22
Localización posterior	16 (6.7%)	10 (4.5%)	0.23
Pre-aviso	211 (88.3%)	175 (78.8%)	0.008
Trombectomía mecánica	8.2%	27.9%	<0.001
Etiología del ictus:			
- Aterotrombótico	42 (17.6%)	16 (7.8%)	
- Cardioembólico	68 (28.5%)	72 (35.1%)	
- Pequeño vaso	11 (4.6%)	21 (10.2%)	
- Indeterminado**	106 (44.3%)	87 (42.4%)	
- Causa inhabitual	5 (2.1%)	12 (5.9%)	

Tabla 3. Características demográficas y basales de los pacientes incluidos antes y después de la introducción de las Nuevas Medidas. **indeterminado por estudio incompleto/completo o coexistencia de dos causas.

	Pre-intervención	Post-intervención	p
Tiempo Inicio-Puerta	84 (60-120)	82.5 (57.7-116.2),	p =0.9
Tiempo Puerta-TC	17 (13-24,75)	15 (11.7-20)	p < 0.001
Tiempo TC-Aguja	34 (26-47)	18 (13-25)	p < 0,001
Tiempo Puerta-Aguja	52 (43-70)	34 (28-45)	P < 0,001
Tiempo Inicio-Aguja	145 (120-180)	119 (93-155.2)	p < 0,001

Tabla 4. Comparación de los tiempos de actuación intrahospitalarios (mediana, RIQ) antes y después de la implantación del Nuevo Protocolo.

a. *Tiempo Puerta-TC.*

Según el objetivo de la guía AHA/ASA 2013, el tiempo Puerta-TC se situó antes del período preintervención por debajo de 25 minutos en el 74.9% de los pacientes y en el 87.9% después, $p<0.001$. Este intervalo se situó por debajo de los 20 minutos en el 62.8% de los casos antes y en el 78.8% después de la intervención, $p<0.001$, según la reciente actualización de esta guía. **Figura 6.**

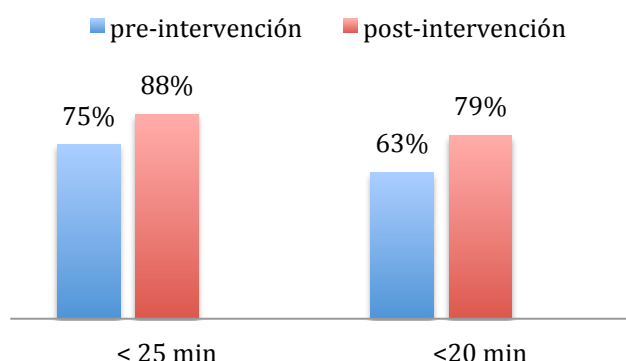


Figura 6. Porcentaje de pacientes tratados con Puerta-TC ≤ 25 minutos y ≤ 20 minutos según el objetivo de la AHA/ASA 2013 y su actualización reciente en el año 2018.

A lo largo del período de estudio, la mediana global de tiempo Puerta-TC se redujo desde 17 minutos en el período preintervención hasta 15 minutos en el período postintervención. Esta reducción de la mediana de un 11.8% fue significativa ($p<0.001$). El análisis de tendencia mostró que tras la introducción de las nuevas medidas de actuación se produjo una disminución inmediata en el tiempo Puerta-TC ($p=0.08$). Esta tendencia se mantuvo sin variación significativa a lo largo del período de estudio (coeficiente de regresión β preintervención 0.160 y β postintervención 0.054, $p = 0.565$). **Figura 7.**

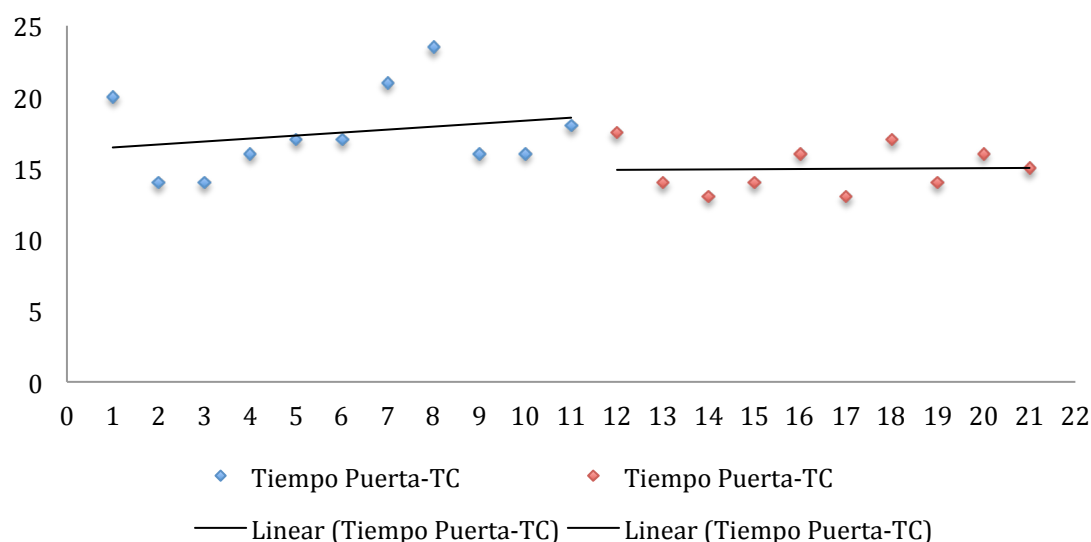


Figura 7. Tendencia del tiempo Puerta-TC dividida en cuatrimestres durante el período preintervención y postintervención respectivamente. El efecto de la intervención es inmediato y se mantiene a lo largo del período de estudio sin cambios significativos.

b. *Tiempo TC-Aguja:*

La reducción de la mediana de tiempo TC-Aguja a lo largo del período postintervención fue mucho más llamativa que el intervalo Puerta-TC reduciéndose hasta un 47% de forma progresiva [34 minutos antes del Nuevo Protocolo y 18 minutos después ($p < 0.001$)].

El análisis de tendencia mostró un cambio estadísticamente significativo inmediato tras la introducción de las nuevas medidas, $p = 0.05$. Este cambio de tendencia no sólo se mantuvo durante el tiempo de estudio, si no que se objetivó una reducción progresiva del tiempo TC-Aguja (coeficiente de regresión β pre = 0.210 y β post = -1.484, $p = 0.02$). Este efecto se puede atribuir a que las medidas TC-aguja se introdujeron de forma secuencial y al aumento de seguimiento o adherencia al protocolo a lo largo del estudio. **Figura 8.**

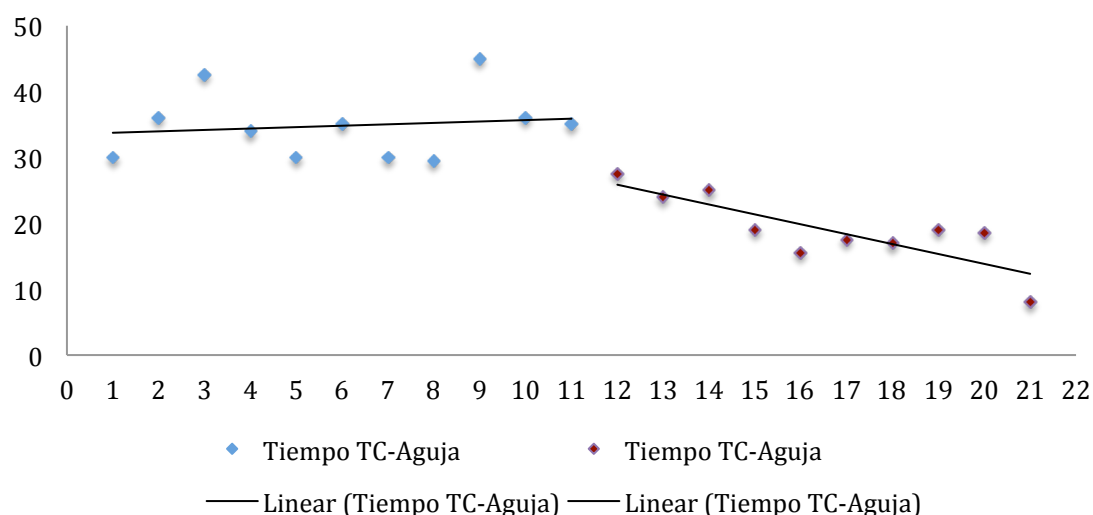


Figura 8. Se representa la tendencia del tiempo TC-aguja en cuatrimestres durante el período preintervención y postintervención respectivamente. El efecto de la intervención introducida fue inmediato y se detectó una evolución hacia una mayor reducción significativa de este intervalo temporal a lo largo del período de estudio.

c. Tiempo Puerta-Aguja:

En el período preintervención el 66.9% de los casos presentó un tiempo Puerta-Aguja menor o igual a 60 minutos frente al 91.8% en el período posterior ($p < 0.001$) (objetivo AHA/ASA 2013); en un 21.6% de los pacientes se situó por debajo de 45 minutos antes del Nuevo Protocolo y en un 68.2% después (objetivo AHA/ASA 2018); en un 5.4% frente a un 37.4% el tiempo Puerta-Aguja fue menor o igual a 30 minutos ($p < 0.001$). **Figura 9.**

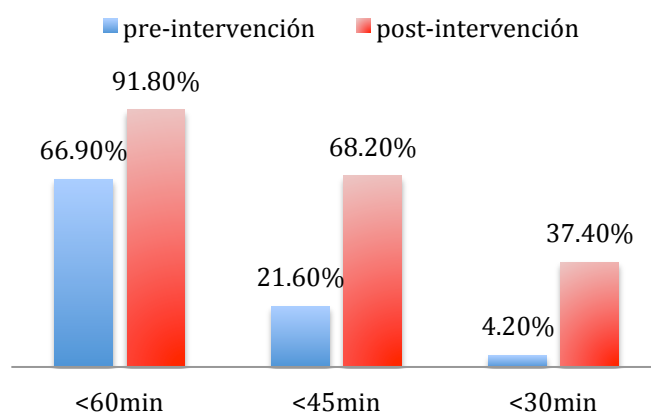


Figura 9. Porcentaje de pacientes tratados con tiempo Puerta-Aguja ≤ 60 minutos (objetivo AHA/ASA 2013); ≤ 45 minutos (objetivo AHA/ASA 2018); y ≤ 30 minutos antes y después del Nuevo Protocolo respectivamente.

La mediana del tiempo Puerta-Aguja durante el primer año de la puesta en marcha fue de 40 minutos y este tiempo se redujo gradualmente hasta 27 minutos en los últimos 4 meses del estudio con todas las medidas introducidas (reducción de hasta un 48%), $p<0.001$. **Figura 10.** En los pacientes en los que se activó código ictus extrahospitalario la reducción fue aún más significativa situándose la mediana de tiempo Puerta-Aguja en 22 minutos durante el último cuatrimestre.

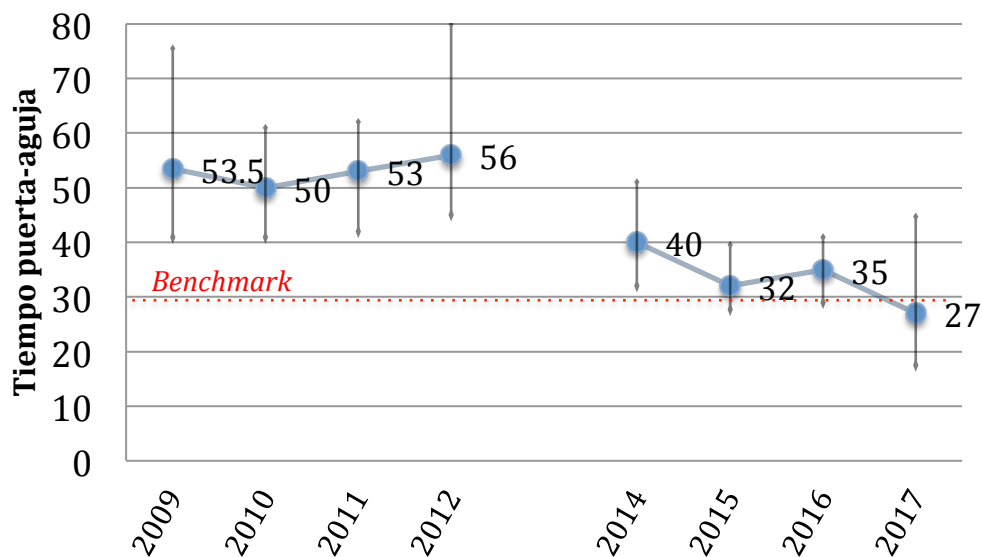


Figura 10. Reducción progresiva del tiempo Puerta-Aguja (mediana, RIQ) antes y después de la introducción del Nuevo Protocolo de actuación (2009-2012 versus 2014-2017).

d. Evolución del Tiempo Global al Tratamiento (Inicio-Aguja).

Como se muestra en la **tabla 4**, el tiempo global hasta el tratamiento con TIV (tiempo Inicio-Aguja) se redujo de forma significativa hasta 26 minutos de mediana (desde 145 a 119 minutos en el período postintervención, $p<0.001$). La reducción de la mediana de tiempo Inicio-Aguja se produjo debido a la reducción de los tiempos de actuación intrahospitalarios, ya que no se objetivó un cambio significativo en el tiempo de actuación prehospitalario o tiempo Inicio-Puerta ($p=0.9$). La evolución del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento y su relación con los intervalos de tiempo prehospitalario e intrahospitalario se describe en la siguiente figura. **Figura 11.**

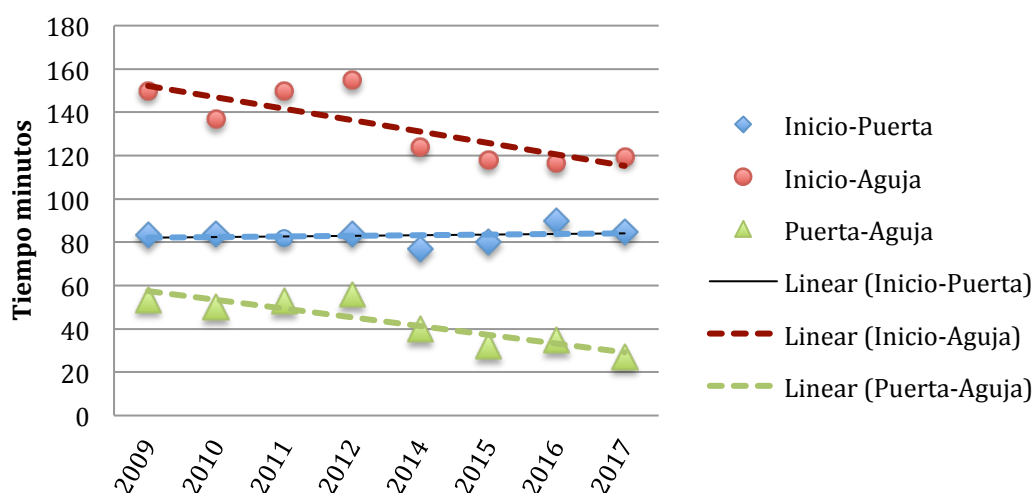


Figura 11. Evolución de la mediana del Tiempo Inicio-Puerta, Puerta-Aguja e Inicio-Aguja antes y después del Nuevo Protocolo (inicio de la intervención 2014). El tiempo Inicio-Aguja se ha reducido de forma significativa sin variación del tiempo de actuación prehospitalario.

En el período preintervención sólo 5.9% de los pacientes fueron tratados en los primeros 90 minutos tras el inicio de los síntomas, 29,1% en los primeros 120 minutos y 73% en los primeros 180 minutos desde el inicio de los síntomas. Tras la intervención, un 23,6% de los pacientes fue tratado en los primeros 90 minutos ($p<0.001$), 53,5% en los primeros 120 minutos ($p<0.001$) y 82,7% ($p=0.03$) en los primeros 180 minutos tras el inicio de los síntomas. **Figura 12.**

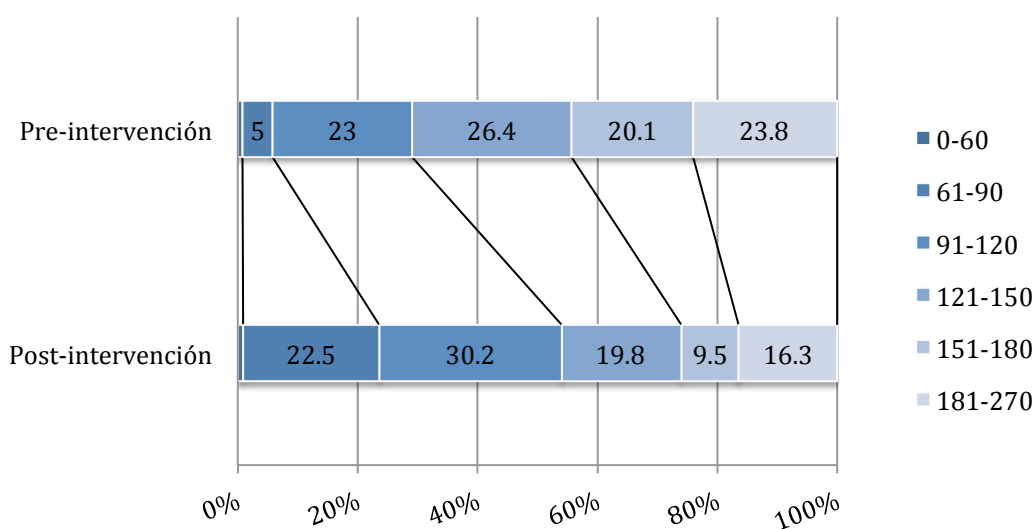


Figura 12. Porcentaje de pacientes tratados según intervalo tiempo Inicio-Aguja antes y después del Nuevo Protocolo respectivamente: 0-60 min ($p=0.66$), 61-90 min ($p<0.001$), 91-120 min ($p=0.05$), 121-150 ($p=0.06$), 150-180 ($p<0.001$), 181-270 ($p=0.027$).

7.1.3. Seguridad del Nuevo Protocolo.

Antes de la introducción del Nuevo Protocolo se describen 15.9% transformaciones hemorrágicas en los pacientes tratados con trombólisis intravenosa y después de las nuevas medidas este porcentaje fue del 9% ($p=0.028$). De éstas 4.2% ($n=10$) y 2.7% ($n=6$) respectivamente fueron sintomáticas ($p=0.63$).

Tabla 5.

	Preintervención	Postintervención	p
Transformación hemorrágica.	15.9% (38)	9% (21)	0.028
Transformación hemorrágica sintomática	4.2% (10)	2.7% (6)	0.63
Tipo de transformación hemorrágica**			
<i>IH1</i>	9	7	
<i>IH2</i>	8	4	
<i>PH1</i>	13	3	
<i>PH2</i>	8	7	

Tabla 5. Comparación del número de transformaciones hemorrágicas tras el tratamiento con TIV antes/después de las Nuevas Medidas. *criterios ECASS II.

El porcentaje de *stroke mimic* tratados en el período postintervención fue de 2.3% ($n=5$). Dos perfusiones de rt-PA fueron retiradas tras recibir el resultado de laboratorio por plaquetas < 100.000 . Estos resultados no fueron confirmados en ninguno de los dos casos tras un segundo hemograma.

7.1.4. Análisis del pronóstico funcional funcional a los 3 meses y su relación con el tiempo hasta el tratamiento.

Las características basales de los pacientes incluidos incluyendo la puntuación en la eRm previa y la NIHSS basal se describen en la **tabla 3**.

El análisis comparativo del pronóstico funcional a los 3 meses mostró que más pacientes se fueron de alta sin síntomas (eRm 0) en el período postintervención (19% versus 26.1%, $p=0.05$). También se observó una tendencia a que más pacientes fueran funcionalmente independientes (eRm0-2) después de la introducción del Nuevo Protocolo (52.2% antes y 56% después, $p=0.23$), pero esta diferencia no alcanzó la significación estadística. Sí encontramos una diferencia estadísticamente significativa al comparar pacientes con una discapacidad

moderada (eRm0-3) (65.9% versus 76.8%, $p=0.008$). No hubo diferencias en la mortalidad (eRm 6) a los 3 meses (12.5% versus 11.6%, $p=0.44$). **Figura 13.**

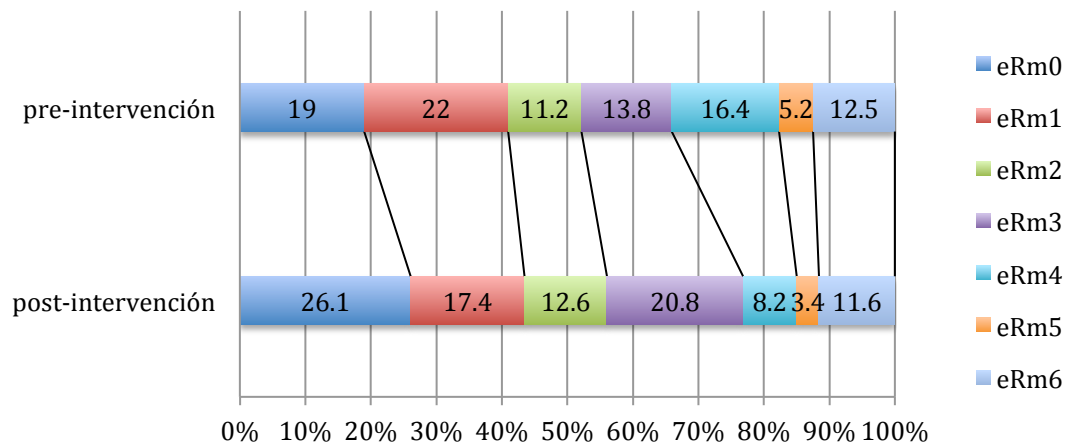


Figura 13. Comparación del pronóstico funcional a los 3 meses (escala Rankin modificada) en los pacientes tratados con TIV antes y después de la introducción del Nuevo Protocolo de actuación.

Del total de pacientes tratados con TIV desde 2009 a 2017 ($n=461$), 14.4% fueron tratados dentro de los primeros 90 minutos de los síntomas, 65.2% entre los 91 y los 180 primeros minutos y 20.4% entre los 181 y 270 minutos.

El análisis de regresión logística univariante para analizar si existe relación del tiempo Inicio-Aguja con un buen pronóstico funcional a los 3 meses en todos los pacientes tratados, mostró que la menor edad ($p<0.001$), menor puntuación de NIHSS basal ($p<0.001$) y un tiempo Inicio-Aguja menor de 90 minutos ($p=0.04$) se relacionaban con una eRm 0-2 de forma significativa. La activación de código ictus extrahospitalario mostró una tendencia hacia la significación estadística ($p=0.09$).

En el análisis de regresión logística multivariante, la edad avanzada [OR 0.97 (0.95-0.99), $p=0.001$] y la mayor gravedad del ictus [OR 0.85 (0.81-0.90), ($p<0.001$)] fueron predictores de mal pronóstico funcional. Por otro lado el tiempo global al tratamiento con TIV menor o igual a 90 minutos [2.19 (1.14-4.15), ($p=0.016$)] fue un predictor independiente de buen pronóstico. Este efecto protector va disminuyendo a

medida que pasa el tiempo desde el inicio de los síntomas al tratamiento. **Tabla 6.** Los tiempos de actuación intrahospitalarios (tiempo Puerta-TC \leq 15 minutos y tiempo Puerta-Aguja \leq 30 minutos) no mostraron asociación significativa con el pronóstico funcional [1.01 (0.65-1.56), $p=0.95$], [1.01 (0.38-2.66), $p=0.98$] respectivamente.

n = 461

		Análisis regresión logística Univariante		Análisis regresión logística Multivariante	
		eRm 0-2		eRm 0-2	
		OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
• Características basales					
Edad media (DE)	74 (13.88)	0.97 (0.96-0.98)	<0.001	0.97 (0.95-0.99)	0.001
Sexo (varón %)	259 (52.6)	1.34 (0.91-1.96)	0.13	1.07 (0.69-1.66)	0.75
NIHSS basal, mediana (RIQ)	13 (8-18)	0.86 (0.82-0.89)	<0.001	0.85 (0.81-0.90)	<0.001
Código ictus extra-hospitalario, n (%)	387 (83.7)	0.64 (0.38-1.07)	0.09	0.39 (0.36-1.41)	0.77
Tratamiento endovascular de rescate, n (%)	80 (17.4)	0.77 (0.46-1.29)	0.33	1.18 (0.65-2.16)	0.57
• Tiempos de actuación intrahospitalarios					
Tiempo Puerta-TC ≤ 15 min %.	215 (46.6)	0.97 (0.64-1.46)	0.89	1.01 (0.65-1.56)	0.95
Tiempo Puerta-Aguja ≤ 30 min %.	96 (20.8)	0.99 (0.43-2.26)	0.98	1.01 (0.38-2.66)	0.98
• Tiempo global al tratamiento con TIV					
Tiempo Inicio-Aguja ≤ 90min %.	66 (14.4)	1.84 (1.04-3.27)	0.04	2.19 (1.14-4.15)	0.016
Tiempo Inicio-Aguja ≤ 120min %.	188 (40.8)	1.27 (0.87-1.87)	0.20	1.45 (0.94-2.22)	0.09
Tiempo Inicio-Aguja ≤ 150min %.	295 (64)	0.93 (0.63-1.38)	0.74	1.30 (0.83-2.01)	0.25
Tiempo Inicio-Aguja ≤ 180min %.	364 (79)	0.88 (0.51- 1.28)	0.37	1.17 (0.70-1.97)	0.54

Tabla 6. Relación entre el tiempo al tratamiento y el pronóstico funcional a los 3 meses de todos los pacientes tratados con trombólisis intravenosa durante el período de estudio.

7.2. ANÁLISIS DE LA ADHERENCIA AL NUEVO PROTOCOLO.

7.2.1. Puesta en Marcha del protocolo.

Durante el primer año de estudio, se analizaron las causas por las cuales no pudieron aplicarse todas las nuevas medidas introducidas y la adherencia al protocolo de los neurólogos relacionados directamente con la atención al paciente. El cumplimiento del protocolo se cuantificó tanto en el global de pacientes atendidos como Código Ictus como en los pacientes que finalmente recibieron tratamiento con TIV.

a. Medidas Puerta-TC.

231 pacientes fueron atendidos como código ictus durante el primer año. De los pacientes en los que existió preaviso (n=148, 64.1%), se solicitaron las pruebas complementarias previas a la llegada del paciente y se revisó la historia clínica en el 50% de los casos (n=74). El ECG no se realizó en el 47.7% de los pacientes a su llegada a urgencias, (n=112). Las principales razones para no cumplir las medidas del Nuevo Protocolo se resumen en la **figura 13**.

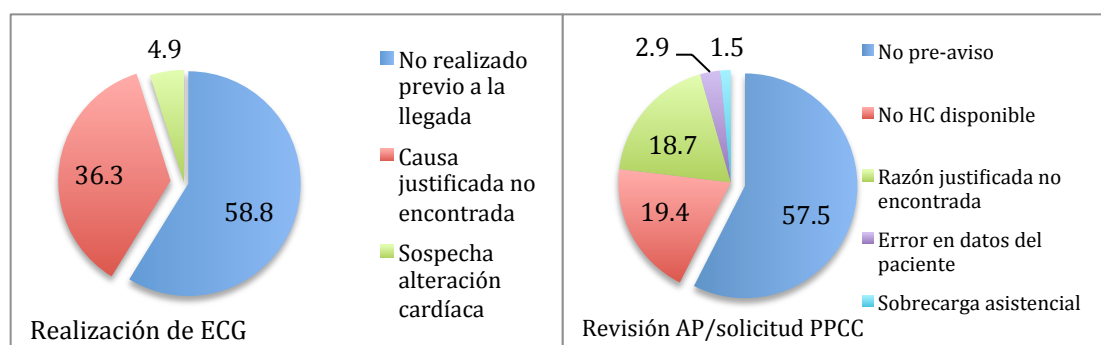


Figura 14. Cumplimiento de las Nuevas Medidas Puerta-TC en el global de pacientes atendidos como Código Ictus (expresado en porcentajes).

Como se puede observar la causa más frecuente de no cumplir el paso consistente en revisar los antecedentes personales (AP) y/o solicitar las pruebas complementarias (PPCC) antes de la llegada del paciente fue la no existencia de preaviso (57.7%). Las principales causas por las que los neurólogos realizaron un ECG a la llegada a urgencias del paciente fue el no disponer de uno previo (no realizado por los servicios de emergencias antes de la llegada o llegada por medios

propio 58.8%). Sólo en aproximadamente un 5% de los casos se realizó por sospecha de alteración cardíaca.

b. Medidas TC-aguja.

De los 231 pacientes atendidos como código ictus, 59 pacientes fueron finalmente tratados con rt-PA. El análisis del cumplimiento de las nuevas medidas durante el primer año, reveló que la realización de un angioTC previo al inicio de TIV fue realizada en el 22% de los casos (n=13); en el 33.9% (n=20), el resultado de la coagulación se esperó antes de empezar dicho tratamiento. Los principales motivos por los que no se cumplieron las medidas establecidas en el protocolo se resumen en la **figura 14**.

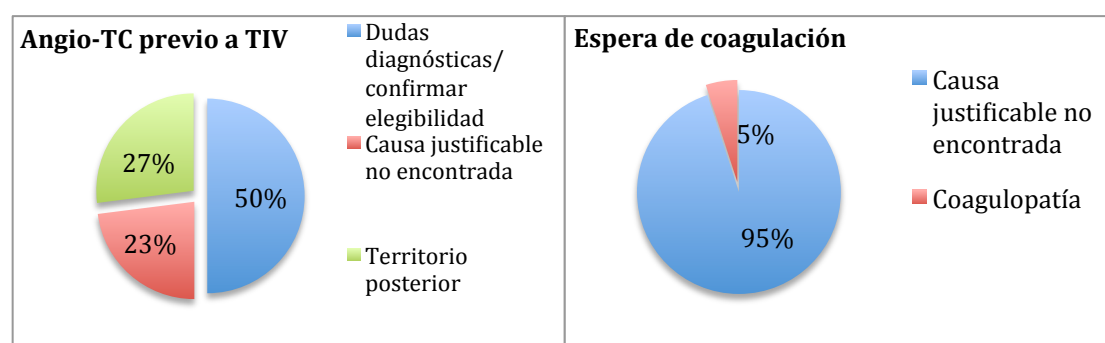


Figura 15. Cumplimiento de las nuevas medidas TC-aguja en los pacientes tratados en el primer año (expresado en porcentajes).

Como se observa, la causa más frecuente para realización de un angioTC previo a TIV fueron las dudas diagnósticas o motivos de no poder confirmar la elegibilidad para el tratamiento (50%). La causa más frecuente de la espera del resultado de la coagulación del laboratorio fueron causas no justificables en el 95% de los pacientes y sólo en el 5% se esperó por sospecha de coagulopatía.

7.2.2. Seguimiento de los pacientes tratados con trombólisis intravenosa.

El análisis de la evolución de la adherencia a las nuevas medidas Puerta-TC en los 222 pacientes incluidos, reveló que la revisión de AP/solicitud de PPCC se realizó en el 54% de los pacientes en los que se activó código ictus extrahospitalario y en el 64% de los pacientes no se realizó un ECG.

En cuanto a las medidas TC-aguja, la realización de un angioTC previo al inicio de TIV fue del 15.3% (n=33). Esto representó una disminución significativa con respecto al período preintervención (previo 34%, ($p<0.001$).

Sólo en el 17.3% (n=37), el resultado de la coagulación se esperó antes de empezar dicho tratamiento. Esta medida presentó una gran mejoría de la adherencia a lo largo del período de estudio como se observa en la **figura 15** y en el último período realizó en la mayoría de los pacientes (95.8% de casos tratados sin espera de la coagulación de laboratorio).

En los últimos meses analizados, con la implantación del bolo en TC de 8 a 22 horas 7 días a la semana, el porcentaje de inicio de rt-PA en TC ha aumentado hasta el 70.8% de los casos. En tan sólo el 5% de los casos esta medida no se realizó durante este período final debido a la llegada del paciente en horario nocturno.

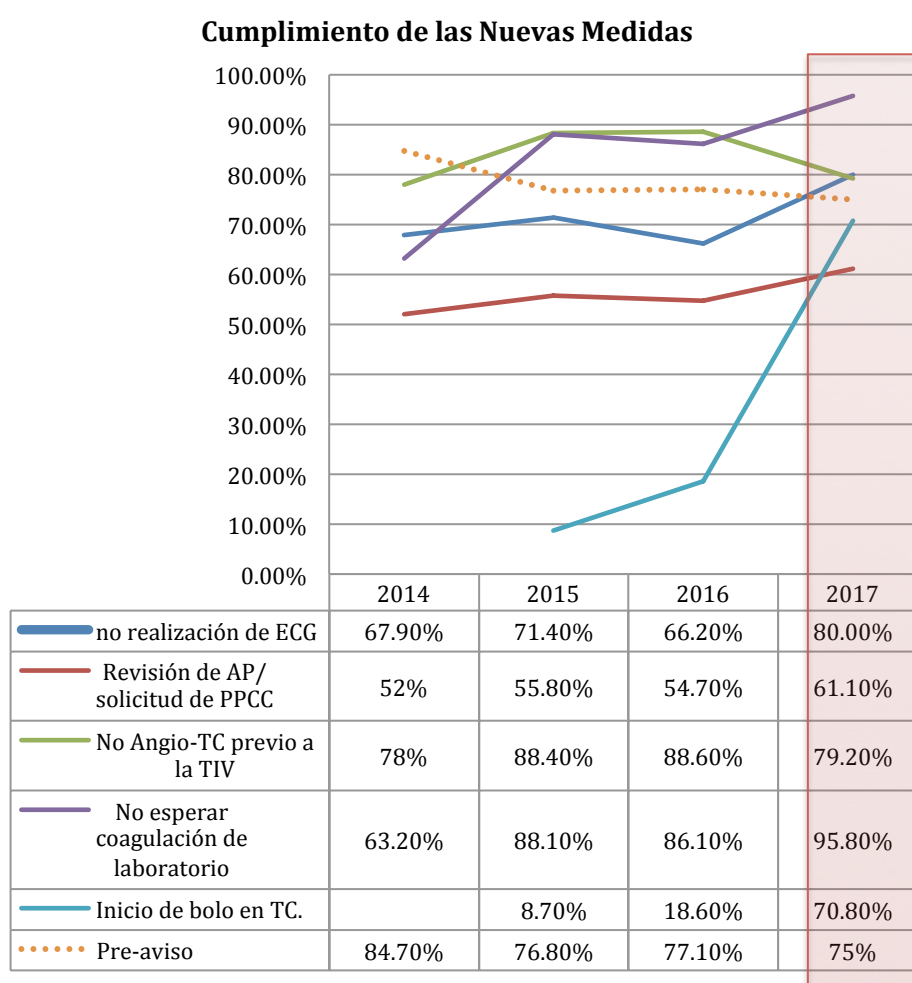


Figura 16. Porcentaje de cumplimiento de las nuevas medidas a lo largo del período de estudio.

7.3. CUANTIFICACIÓN DEL IMPACTO DE LAS NUEVAS MEDIDAS EN LOS TIEMPOS DE ACTUACION INTRAHOSPITALARIOS.

7.3.1. Impacto en el Tiempo Puerta-TC del global de pacientes atendidos como Código Ictus.

a. Descripción general.

Durante el primer año de la puesta en marcha del protocolo, 231 pacientes consecutivos atendidos como Código Ictus fueron incluidos. Las características basales se describen en la **tabla 7**.

El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la llegada a urgencias fue de 80 minutos de mediana (RIQ 58-127). La mediana de tiempo Puerta-TC fue de 16 minutos (RIQ 13-21.25).

La causa más frecuente de exclusión para TIV fue el NIHSS insuficiente [AIT o ictus menor, 31.2%]), seguida de “fuera de ventana” para el tratamiento o incumplimiento de otros criterios (24.2%). En el análisis de los tiempos de actuación según el diagnóstico final, se observa que el tiempo Puerta-TC fue más corto en los pacientes que finalmente fueron tratados con rt-PA (14 minutos, $p<0.001$). Por otro lado este intervalo temporal se alargó de forma significativa en pacientes con otros diagnósticos (no ictus) siendo la mediana en este subgrupo de 19 minutos ($p<0.007$). Los ictus hemorrágicos presentaron una mediana a la neuroimagen de 15 minutos, pero esta diferencia no alcanzó la significación estadística.

Los ictus menor (NIHSS 1-4) y los ictus en joven (<45 años) presentaron tiempos Puerta-TC prolongados de forma significativa [19 minutos, ($p<0.001$) y 19.5 minutos, ($p=0.015$) respectivamente]. Sin embargo también se observó una menor activación de preaviso en estos subgrupos (36.9%, $p<0.001$) y (39.3%, $p=0.006$).

		Mediana Tiempo Puerta-TC		16 MIN
		Sí	No	p
Características basales:				
<i>Edad media (DE)</i>	67.09	-	-	0.97
<45	28 (12.1%)	19.5	16	0.015
45-80	142 (63.2%)	16	18	0.033
>80	53 (22.9%)	18	16	0.42
<i>Sexo (Varones)</i>	120	15	17.5	0.13
<i>NIHSS basal (RIQ)</i>	8 (RIQ 3-14.5)	-	-	0.004
0	15 (6.5%)	16	16	0.68
1-4	65 (28.1%)	19	15	<0.001
5-10	56 (24.2%)	16	16	0.86
11-15	39 (19.9%)	15	17	0.06
16-20	33 (14.3%)	14	16	0.08
>20	25 (10.8%)	16	16	0.53
<i>HTA</i>	151 (65.4%)	16	16.5	0.73
<i>DM</i>	60 (26%)	16.5	15	0.33
<i>DL</i>	103 (44.6%)	17	16	0.21
<i>FA</i>	44 (19%)	16	16	0.39
<i>Cardiopatía isquémica</i>	30 (13%)	16	16	0.88
<i>Fumador</i>	41 (17.7%)	16	17	0.75
<i>Ictus previo</i>	40 (17.3%)	15	16	0.52
Causas de exclusión de TIV:				
<i>Fuera de ventana/no cumple criterios TIV.</i>	56 (24.2)	18	16	0.15
<i>AIT/ictus minor.</i>	72 (31.2%)	18	16	0.18
<i>Ictus hemorrágico.</i>	25 (10.8)	15	16	0.54
<i>Otros diagnósticos (no ictus).</i>	19 (8.2)	19	16	0.007
Trombólisis Intravenosa.	59 (25.5)	14	18	<0.001

Tabla 7. Características basales y diagnóstico final de los pacientes atendidos como código ictus durante el primer año de la puesta en marcha del Nuevo Protocolo y su relación con el tiempo Puerta-TC.

En cuanto a la eficacia de las medidas, como se observa en la **tabla 8**, el tiempo Puerta-TC con y sin activación de código ictus extrahospitalario fue de 15 y 20 minutos respectivamente ($p<0.001$). En los pacientes en los que se realizó pre-aviso y además se revisó la historia clínica del paciente y se solicitaron las pruebas complementarias, el tiempo Puerta-TC fue significativamente menor (14 minutos frente a 16 minutos respectivamente, $p=0.008$). El tiempo puerta-TC en los pacientes en los que se realizó ECG a su llegada al hospital fue de 19 minutos y de 14 minutos en los que no se realizó ($p<0.001$).

Medidas Puerta-TC:		Mediana min		p
Mediana 16 min RIQ (13-21)	n (%)	sí	no	
<i>Pre-aviso</i>	64.1% (148)	15	20	<0.001
<i>Revisión de AP y solicitud de PPCC.</i>	32% (74)	14	16	0.008
<i>No Realización de ECG.</i>	52.2% (112)	14	19	<0.001
<i>Cumplimiento de todas las medidas.</i>	50 (21.6%)	13	16	<0.001

Tabla 8. Comparación de los tiempos de actuación en los pacientes con y sin las Nuevas Medidas Puerta-TC realizadas.

La mediana del grupo de pacientes en las que se realizaron todas las medidas introducidas con el fin de disminuir el tiempo Puerta-TC fue de 13 minutos, lo que representó un ahorro de 19% frente a los pacientes en los que no se cumplieron todos los pasos del protocolo ($p<0.001$).

Las causas por las que no se pudieron realizar las medidas en todos los pacientes ya se analizaron en el apartado 5.1.

b. Análisis ajustado.

En el análisis de regresión univariante un mayor NIHSS basal ($p=0.009$), la activación de código ictus extrahospitalario ($p<0.001$) y la no realización de ECG, ($p<0.001$) se asociaron con un menor tiempo Puerta-TC. **Tabla 9.**

	Univariante				Multivariante				
	B	IC 95%		p	B	IC 95%		β	p
		Inf	Sup			Inf	Sup		
Tiempo Puerta-TC									
<i>Edad</i>	-0,01	-0,07	0,01	0,13	0,01	-0,04	0,07	0,32	0,60
<i>Sexo (varón)</i>	-1,48	-3,46	0,49	0,50	-1,53	-3,35	0,28	0,03	0,10
<i>NIHSS basal</i>	-0,18	-0,32	0,04	0,009	-0,07	-0,21	0,01	0,06	0,33
<i>Pre-aviso</i>	-5,74	-7,67	3,81	0,000	-3,32	-5,50	-1,14	0,21	0,003
<i>Solicitud de PPCC y revision de AP</i>	-1,67	-4,20	0,84	0,19	-	-	-	-	-
<i>Realización de ECG</i>	6,39	4,53	8,25	0,000	4,99	2,83	6,97	0,32	0,000

Tabla 9. Análisis de regresión lineal univariante y multivariante: Impacto de las nuevas medidas en el tiempo Puerta-TC de todos los pacientes atendidos como código ictus en el primer año de la puesta en marcha del Protocolo.

Del análisis de regresión multivariante se deduce:

- La activación de código ictus extrahospitalario fue un factor predictor independiente de un menor tiempo puerta-TC en todos los pacientes atendidos ($p=0,003$), asociándose con una disminución de un 21.4% de dicho intervalo temporal.
- La realización de un ECG retrasó el tiempo Puerta-TC de forma significativa ($p<0,001$), aumentando este intervalo un 32.7%.

7.3.2. Impacto en los Tiempos TC-Aguja y Puerta-Aguja.

a. Descripción general.

En el análisis descriptivo aunque los pacientes menores de 45 años parecen mostrar tiempos Puerta-Aguja mayores (37 minutos versus 34 minutos), esta diferencia no alcanza la significación estadística ($p=0.86$). Por otro lado, los ictus minor muestran tiempos de actuación significativamente mayores (47 minutos, $p=0.021$), en comparación con los ictus moderados o graves que muestran menor tiempo Puerta-Aguja (33 minutos, $p=0.005$). Los ictus con un NIHSS mayor de 20, vuelven a mostrar tiempos ligeramente prolongados (37 minutos, $p=0.84$), aunque esta diferencia no alcanza la significación estadística. Los varones muestran una tendencia a tener tiempos de actuación más cortos ($p=0.13$). Los ictus de localización posterior, tuvieron tiempos Puerta-Aguja más prolongados. **Tabla 10.**

En cuanto a las medidas que fueron introducidas con el objetivo de disminuir el tiempo TC-aguja (no esperar la coagulación de laboratorio y no realizar angioTC antes de la TIV) se demuestra que acortaron este intervalo temporal de forma significativa en aquellos pacientes en los que finalmente se realizaron. **Tabla 10.** Además estas medidas también resultaron eficaces para acortar el tiempo Puerta-Aguja de forma global.

El inicio de rt-PA en TC disminuyó el intervalo TC-aguja hasta los 8 minutos de mediana en los pacientes en los que se realizó frente a los 19 minutos en los que no se realizó ($p<0.001$). Esta medida redujo el tiempo Puerta-Aguja por debajo de 30 minutos (26 minutos, $p=0.002$). **Figura 16.** Como se observa, el tiempo Puerta-TC fue más prolongado ligeramente en el global de pacientes en los que se inició rt-PA en TC (16.5 versus 14 min). Este efecto tiene que ver con los casos en los que no se activó código ictus extrahospitalario ya que presentaron tiempos a la neuroimagen de 24 min frente a 14 minutos respectivamente ($p<0,001$).

• Tiempo Puerta-Aguja:		34 min		
Características basales.		SI	NO	
Edad media (DE).				
<45	28 (12.1%)	37	34	0.86
45-80	142 (63.2%)	34	35	0.71
>80	(22.9%)	35	34	0.42
Sexo (Varones)	120	34	35	0.13
NIHSS basal (RIQ).		8 (RIQ 3-14.5)		
1-4	7 (3.2%)	47	34	0.021
5-20	180 (81.1%)	33	40	0.005
>20	27 (12.2%)	37	34	0.84
Localización posterior.	10 (4.5%)	48	34	0.005
AP de anticoagulantes orales.	8 (3.6%)	56.5	34	0.021
Dudas diagnósticas.	10 (4.5%)	48.5	34	0.001
Nuevas Medidas				
Pre-aviso.	70.5 (14.9%)	33	37	0.007
No Espera de coagulación de laboratorio.	179 (82.7%)	51	32	<0.001
Determinación rápida de INR.	30	37.5	34	0.37
No Realización de angioTC previo a TIV.	188 (84.7%)	51	33	<0.001
Inicio de rt-PA en TC.	36 (16.2%)	26	36	0.002

• Tiempo TC-aguja		18 min		
Nuevas Medidas				
Pre-aviso.	“	18	18	0.88
No Esperar la coagulación de laboratorio.	“	32.5	17	0.008
No Realización de angioTC previo a TIV.	“	33	17	<0.001
Inicio de rt-PA en TC.	“	8	19	<0.001

Tabla 10. Comparación de los tiempos de actuación en los pacientes tratados con rt-PA con y sin las Nuevas Medidas TC-aguja realizadas.

Aunque la activación de código ictus extrahospitalario no tuvo ningún efecto en el intervalo TC-aguja, continuó reduciendo el tiempo global hasta el tratamiento (tiempo Puerta-Aguja) en el período postintervención: Los pacientes con activación de código ictus presentaron una mediana de 33 minutos frente a 37 minutos en los que no se realizó ($p=0.007$). Como se puede observar el **anexo III**, esta influencia en el tiempo Puerta-Aguja parece ser menor que en el período preintervención donde la

diferencia en la mediana Puerta-Aguja de los pacientes con y sin preaviso fue de 21 minutos.

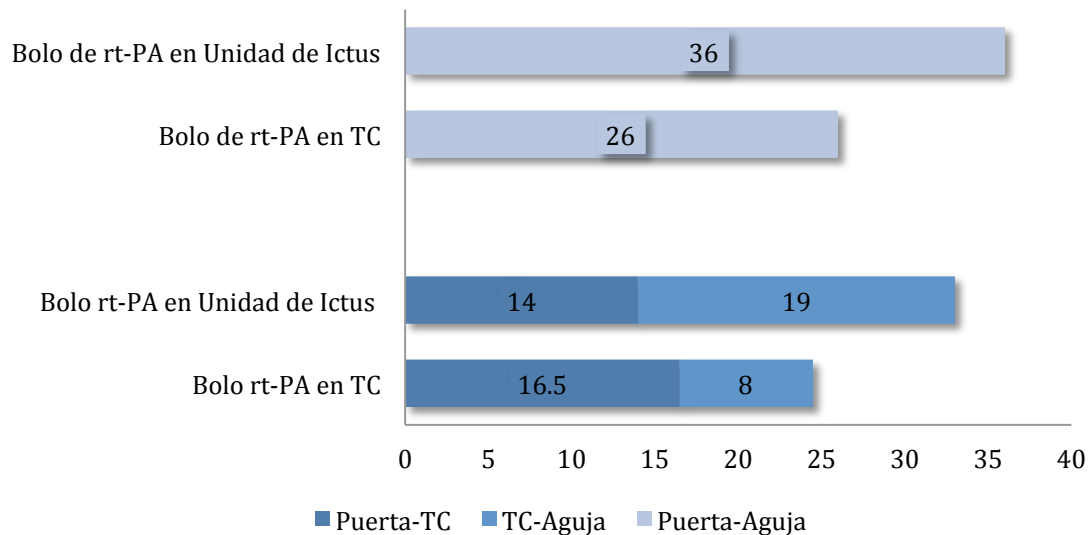


Figura 17. Comparación del tiempo Puerta-Aguja y TC-aguja en los pacientes con y sin inicio de rt-PA en TC.

b. Análisis ajustado.

El análisis de regresión lineal univariante y multivariante para el estudio del impacto de las Nuevas Medidas introducidas en el tiempo TC-aguja y Puerta Aguja se resume en la **tabla 11**. Del análisis ajustado, se deduce:

Intervalo TC-aguja

- Las medidas introducidas para acortar el tiempo Puerta-TC (ECG y la revisión de AP/solicitud de PPCC) no tuvieron ningún efecto en este intervalo temporal ($p=0.706$). Tampoco la activación de código ictus extrahospitalario (0.131).
- **Por el contrario el angioTC y la espera de la coagulación de laboratorio estuvieron relacionados con la prolongación de este intervalo de forma significativa, hasta un 24% y 26% respectivamente ($p=0.001$ y $p<0.001$).**
- **El inicio de rt-PA en TC disminuyó el tiempo TC-aguja a la mitad (49%, $p<0.001$).**

- Las mujeres y los ictus de localización posterior tuvieron tiempos TC-aguja más prolongados (B 3,48, $p=0.02$ y B 8,35, $p=0.031$).

Intervalo Puerta-Aguja

- **La espera de coagulación de laboratorio fue el factor de demora intrahospitalario más marcado, produciendo un retraso del tiempo Puerta-Aguja de hasta un 28% más, $p<0.001$.**
- La realización de angioTC (análisis ajustado por localización del ictus y dudas diagnósticas o imposibilidad para confirmar elegibilidad) continuó prolongando este intervalo temporal hasta un 20%, siendo el segundo factor más determinante ($p=0.008$).
- De las medidas Puerta-TC, la realización de ECG también mostró una tendencia a retrasar el tiempo Puerta-Aguja pero no alcanzó la significación estadística (12%, $p=0.08$).
- **El inicio de bolo de rt-PA en TC fue el factor que más redujo el tiempo de actuación intrahospitalario (29% menos, $p<0.001$), seguido de la activación de código ictus extrahospitalario (15% menos, $p=0.03$).**
- La localización del ictus en fosa posterior prolongó el tiempo Puerta-Aguja (13%, $p=0.032$).
- En cuanto a los factores demográficos, una mayor edad y el sexo femenino parecen relacionarse con una tendencia a la prolongación en los tiempos de actuación intrahospitalarios de forma similar al período anterior ($p=0.11$ y $p=0.07$). Un menor NIHSS basal y las dudas diagnósticas/imposibilidad de confirmar hora de inicio mostraron tendencia hacia la significación estadística ($p=0.06$ y $p=0.10$).

Análisis Reg. Univariante					Análisis Reg. Multivariante				
	min	IC 95%		p	min	Beta	IC 95%		p
Tiempo TC-Aguja (pacientes TIV, n=222)									
Edad	-0,03	-0,16	0,10	0,650	-0,04	-0,05	-0,14	0,06	0,38
Sexo (Varón)	-2,27	-6,14	1,59	0,247	-3,49	-0,11	-6,34	-0,58	0,020
NIHSS basal	0,05	-0,27	0,37	0,751	-0,08	-0,03	-0,33	0,16	0,508
Pre-aviso	-0,16	-4,88	4,56	0,946	-2,81	-0,07	-8,05	1,88	0,135
Dudas diagnósticas/imposibilidad de confirmar hora de inicio	18,37	10,59	26,14	0,000	7,15	0,11	-0,61	14,92	0,070
Localización posterior	14,71	5,64	23,78	0,002	8,35	0,12	0,78	15,91	0,031
Solicitud de PPCC y revisión de AP	-2,85	-7,58	1,89	0,237	-	-	-	-	-
Realización de ECG	1,076	-3,55	5,70	0,647	-	-	-	-	-
AngioTC previo a la TIV	17,60	12,60	22,61	0,000	9,78	0,24	4,50	15,06	0,001
Espera coagulación de laboratorio	13,42	9,12	17,72	0,000	10,41	0,26	6,24	14,59	0,000
Inicio de rt-PA en TC	-21,50	-25,84	-17,17	0,000	-19,21	-0,49	-23,16	-15,26	0,000
Tiempo Puerta-Aguja (pacientes TIV, n=222)									
Edad	0,14	-0,088	0,28	0,064	0,09	0,09	-0,01	0,24	0,11
Sexo (Varón)	-2,23	-6,636	2,16	0,318	-3,46	-10,8	-7,12	0,19	0,07
NIHSS basal	-0,17	-0,543	0,195	0,354	-0,29	-0,11	-0,61	0,03	0,06
Pre-aviso	-10,19	-15,394	-5,00	0,000	-6,00	-0,15	-11,61	-0,38	0,03
Dudas diagnósticas/imposibilidad confirmar hora de inicio	17,26	8,74	25,77	0,000	8,43	0,11	-1,59	18,46	0,10
Localización posterior	15,96	5,72	26,20	0,002	10,03	0,13	0,87	19,20	0,032
Solicitud de PPCC y revisión de AP	-3,90	-9,121	1,313	0,141	-	-	-	-	-
Realización de ECG	10,15	5,210	15,10	0,000	4,30	0,12	-0,47	9,08	0,08
AngioTC previo a la TIV	17,00	12,258	21,759	0,000	9,19	0,20	2,45	15,43	0,008
Espera coagulación de laboratorio	18,58	12,811	24,35	0,000	12,32	0,28	7,11	17,53	0,000
Inicio de rt-PA en TC	-14,99	-20,551	-9,437	0,000	-12,91	-0,29	-18,08	-7,75	0,000

Tabla 11. Análisis del impacto de las nuevas medidas en el tiempo TC-Aguja y Puerta-Aguja de los pacientes tratados con TIV.

7.3.3. “Efecto de fin de ventana”.

En el período preintervención se identificó una relación lineal inversa entre el tiempo Inicio-Puerta y el tiempo Puerta-Aguja, de tal forma que cuanto menor era el intervalo desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital, mayor era el tiempo de atención intrahospitalaria “efecto de fin de ventana”. **Figura 17.** Además fue un predictor independiente de un mayor tiempo Puerta-Aguja (anexo III). La relación lineal actualmente ha desaparecido (coeficiente de correlación -0.001, $p=0.98$). La desaparición del “efecto de fin de ventana” se representa en la **figura 18**.

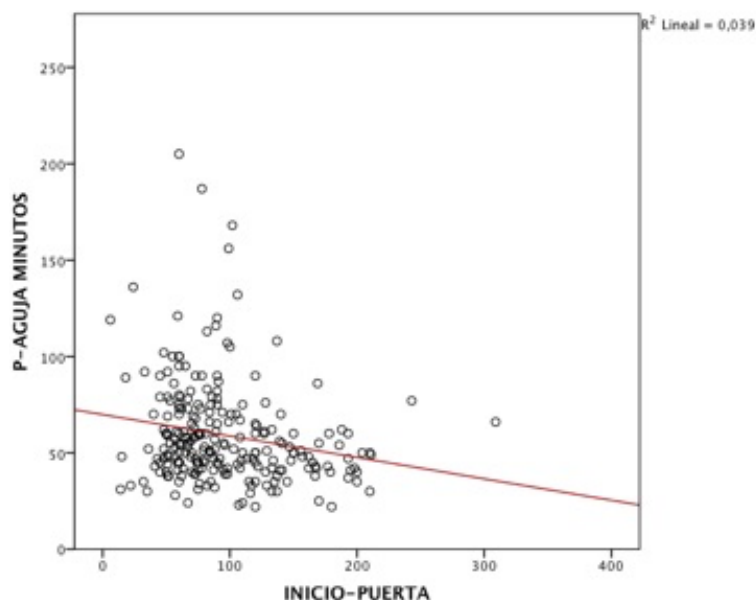


Figura 18. Relación lineal inversa entre el tiempo Inicio-Puerta y Puerta-Aguja en el período preintervención, “efecto de fin de ventana”.

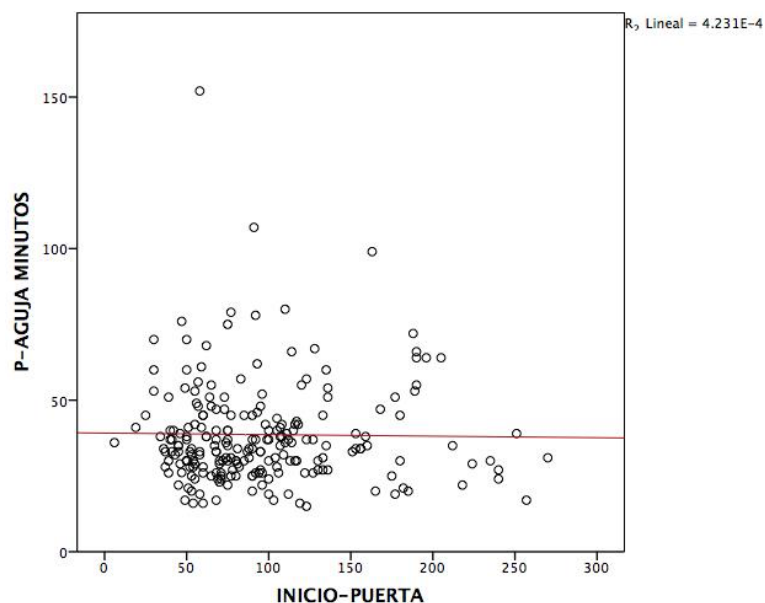


Figura 19. Ausencia de relación lineal entre el tiempo Inicio-Puerta y Puerta-Aguja en el período postintervención, desaparición del “efecto de fin de ventana”.

7.4. TIEMPOS DE ACTUACIÓN EN EL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR.

7.4.1. Características demográficas y basales de los pacientes tratados con trombectomía mecánica.

Durante el período preintervención sólo el 8.2% (n=17) fueron tratados con trombectomía mecánica. En el período postintervención este porcentaje aumentó hasta el 27.9% (n=38), (p=0.001). Las características demográficas y basales se muestran en la **tabla 12**.

	Período Pre-intervención	Período Post-intervención	p
n, %	17, (8.2%)	38 (27.9%)	0.001
Período de estudio	2009-2012	Febrero 2014-Abril 2017	
Edad (DE)	63.71 (11.05)	65.2 (15.9)	0.33
Sexo (varón)	10 (58.8%)	14 (36.8%)	0.76
NIHSS basal (mediana, RIQ)	16.5 (9-18)	18.5 (7-18)	0.80
HTA	8, 47.1%	17, 44.7%	0.53
DL	3, 17.6%	14, 36.8%	0.06
DM	3, 17.6%	4, 10.5%	1.00
Fumador actual	4, 23.5%	5, 13.2%	0.71
Cardiopatía isquémica	1, 5.9%	1, 2.6%	1.00
Fibrilación auricular	5, 47.1%	10, 44.7%	0.75
Ictus previo	2, 11.3%	5, 14%	0.69
Localización: ictus en territorio posterior	3, 17.6%	4, 10.5%	1.00
Ictus del despertar/horario de inicio indeterminado	3, 23.1%	19, 50%	0.017
Preaviso	14, 88.3%	30, 81.1%	0.048
Trombólisis intravenosa previa	7, 41.2%	11, 28.9%	1.00
Etiología del ictus:			
- Aterotrombótico	2, 14.3%	6, 19.4%	
- Cardioembólico	6, 42.9%	12, 38.7%	
- Pequeño vaso	0, 0%	0, 0%	
- Indeterminado	5, 35.7%	13, 41.9%	
- Causa inhabitual	1, 7.1%	0, 0%	
Recanalización exitosa (TICI IIb-III)	8, 47.1%	24, 63.2%	0.008

Tabla 12. Comparación de las características demográficas y basales de los pacientes tratados con trombectomía mecánica antes y después del Nuevo Protocolo.

7.4.2. Comparación de los tiempos de actuación Antes/Después.

Los pacientes tratados con trombectomía mecánica presentaron un tiempo desde la llegada al hospital hasta la realización de la punción femoral (Tiempo Puerta-Punción femoral) significativamente menor que en el período preintervención (122 minutos frente a 75.5 minutos respectivamente, $p<0.001$). Esta disminución de los tiempos intrahospitalarios fue debida en su mayor parte a una reducción del tiempo desde la realización de la neuroimagen a la punción femoral (tiempo TC-punción femoral) ya que la mediana de este intervalo fue reducido a la mitad (106 minutos frente a 52.2 minutos respectivamente, $p=0.001$). La mediana del tiempo puerta-TC se redujo en 5 minutos y esta reducción mostró una tendencia estadística significativa ($p=0.09$). Por otro lado no se demostró una reducción del tiempo del procedimiento endovascular y consecuentemente, tampoco del tiempo final a la recanalización. Tabla 13.

	Preintervención	Postintervención	p
Tiempo Inicio-Puerta	71 (63-101.5)	110 (65-156)	0.13
Tiempo Puerta-TC	20 (15-26)	15.5 (9-22.25)	0.09
Tiempo Puerta-Aguja	48 (44.7-58.7)	31 (20-34)	0.01
Tiempo TC-Punción femoral	106 (62-138)	52.5 (93-155.2)	0.001
Tiempo Puerta-Punción femoral	122 (86.5-159)	75.5 (56-94.5)	<0.001
Tiempo del procedimiento	73 (40-120)	91.5 (67.75-146.25)	0.26
Tiempo Puerta-Reperusión	162 (137-199)	175 (132-213)	0.96
Tiempo Inicio-Reperusión	230 (207-248)	250 (181.5-276)	0.63

Tabla 13. Comparación de los tiempos de actuación intrahospitalarios (mediana, RIQ) Antes/Después en los pacientes tratados con trombectomía mecánica.

7.4.3. Análisis del impacto del tratamiento previo con trombólisis intravenosa en el tiempo al inicio del tratamiento endovascular.

En el total de pacientes tratados con endovascular (55), se observó que los pacientes a los que previamente se había administrado TIV (17, 30.9%), presentaron tiempos hasta la punción femoral más prolongados: La mediana del intervalo Puerta-Punción femoral fue de 79 minutos en los pacientes en los que no se realizó TIV previa (trombectomía primaria) frente a 122 minutos en los pacientes en los que el tratamiento endovascular se

realizó de rescate, $p=0.002$. La prolongación de éste tiempo se debió a un mayor tiempo TC-Punción femoral en los pacientes en los que se realizó TIV previa, 105 minutos frente a 54 minutos respectivamente, $p=0.001$. **Figura 19.**

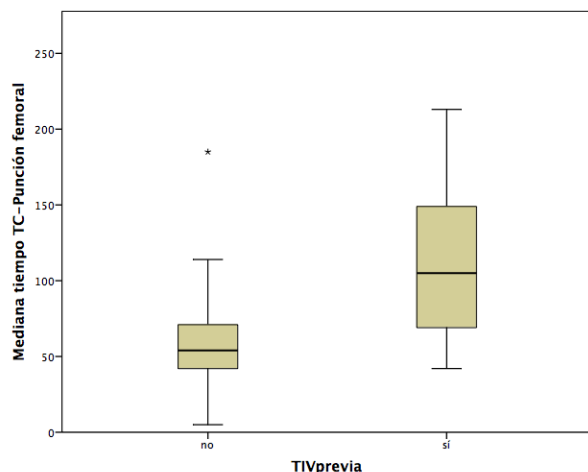


Figura 20. Análisis del tiempo TC-punción femoral en los pacientes con y sin TIV previa.

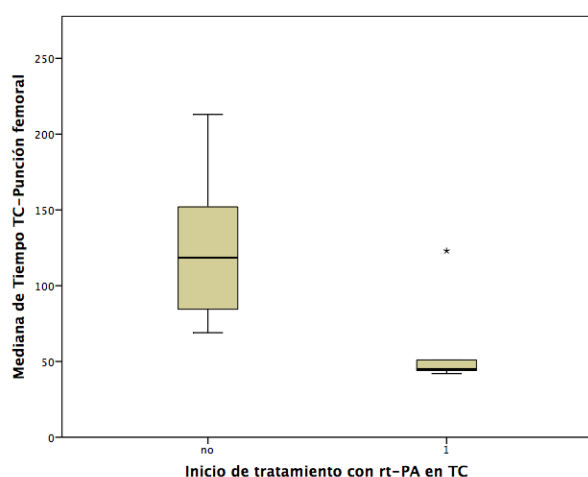


Figura 21. Análisis del tiempo TC-punción femoral en los pacientes con TIV previa iniciada/no iniciada en TC.

De los 17 pacientes que fueron tratados previamente con TIV, dado que el inicio del bolo en TC fue la última medida introducida, sólo en 5 se inició este tratamiento en TC. Sin embargo se observó que en dichos pacientes, el tiempo hasta el inicio de la trombectomía mecánica fue menor que en los pacientes en los que éste tratamiento se inició en la Unidad de Ictus (tiempo Puerta-Punción femoral 65 minutos frente a 133.5 minutos y tiempo TC-Punción femoral 45 minutos frente a 118 minutos respectivamente). Consecuentemente, en los pacientes en los que el bolo de rt-PA se administró en TC, los tiempos de actuación hasta la punción femoral fueron muy similares a aquellos en los que el tratamiento endovascular se realizó de forma primaria. **Figura 20.**

8. *DISCUSIÓN*

8.1. TIEMPOS DE ACTUACIÓN INTRAHOSPITALARIOS, LA TENDENCIA ACTUAL.

Dada la importancia de no perder ni un minuto en el tratamiento del ictus agudo, son muchos los centros de todo el mundo que han decidido mejorar u optimizar sus protocolos de actuación para fijar objetivos de tiempo Puerta-Aguja muy por debajo de los 60 minutos recomendados inicialmente por la guía AHA/ASA⁴¹.

Recientemente en la actualización de esta guía, el nuevo objetivo se sitúa en obtener un tiempo Puerta-Aguja por debajo de los 45 minutos al menos en el 50% de los pacientes tratados¹⁰³. Un consenso de neurólogos vasculares canadienses ha sido mucho más ambicioso y ha propuesto el objetivo de obtener un Puerta-Aguja por debajo de 30 minutos de mediana¹¹⁸.

Según la experiencia de este centro ya antes de las nuevas medidas se objetivó un tiempo Puerta-Aguja \leq 60 minutos en el 66.9% de los pacientes; sin embargo la proporción de pacientes \leq 45 minutos era sólo del 21.6%. Ha sido necesario la organización intrahospitalaria y la introducción de estas nuevas medidas para conseguir el nuevo objetivo impuesto por la AHA/ASA 2018. Actualmente el 92% de los pacientes son tratados en la primera hora desde su llegada a urgencias y el 68% dentro de los primeros 45 minutos cumpliendo ambos objetivos. Por otro lado la proporción de pacientes tratados con un tiempo Puerta-Aguja menor de 30 minutos todavía es de 37.4 %. Tras la introducción de todas las medidas de actuación (bolo en TC 8-22 horas/7 días) muy probablemente esta proporción aumente en los próximos meses. En el caso de este centro, el objetivo próximo es el de obtener un 50% de los pacientes tratados por debajo de los 30 minutos de mediana desde la llegada a urgencias.

En cuanto al tratamiento endovascular, the Standards and Guidelines Committee of the Society of NeuroInterventional Surgery, propone un tiempo TC-punción femoral por debajo de 60 minutos y un tiempo TC-recanalización por debajo de 90 minutos¹⁰⁴. Goyal et al. ya demostraron que estos objetivos aunque ambiciosos son posibles¹⁰⁵. En el caso de este estudio todos los tiempos al tratamiento endovascular menos el tiempo del procedimiento fueron reducidos de forma significativa. Actualmente el tiempo TC-punción femoral se sitúa por debajo de los 60 min recomendados. Sin embargo es

necesario introducir más medidas en el futuro para acortar el tiempo del procedimiento y consecuentemente el tiempo a la recanalización.

“El modelo Helsinki” cuyos resultados se publicaron en el año 2012, es el modelo referente en lo que a la disminución de los tiempos de actuación y a la reorganización intrahospitalaria se refiere. Con este modelo se ha logrado alcanzar una mediana de 20 minutos en el tratamiento del ictus isquémico con TIV. La publicación de estos resultados, incentivó la emergencia de otros estudios y propuestas de centros que se pusieron en marcha y se sumaron a “la Carrera de los Tiempos”^{112,113,119-124}. Algunos de los estudios más relevantes, incluidos los resultados de este centro se recogen en la **tabla 14**¹²⁵.

El hospital de Helsinki¹¹² incorporó 12 nuevas medidas a lo largo de un período de 14 años logrando reducir la mediana de tiempo Puerta-Aguja en 85 minutos. Se trata de un registro prospectivo de todos los pacientes tratados con TIV en el que son excluidos 59 pacientes con oclusión de la arteria basilar en los cuales el tiempo Puerta-Aguja fue de 28 minutos.

En el caso del Hospital Gregorio Marañón¹²⁶, 5 medidas fueron incorporadas de forma gradual durante el período de 3 años y 3 meses que duró la fase prospectiva y se redujeron un total de 25 minutos de mediana (48%), el tiempo Puerta-Aguja fue reducido casi a la mitad. Como se aprecia en la **tabla 14**, la mayoría de estos estudios incluyeron más de una medida para reducir los tiempos en su plan de actuación logrando reducir un intervalo variable desde unos 14 a 37 minutos de mediana. Aunque el mayor intervalo temporal incluido fue el del Hospital de Helsinki (14 años), la mayoría de series han logrado una mejoría significativa en un período de tiempo mucho menor, con un rango variable de entre 1 a 7 años. Destaca el caso del Hospital de Marietta en Boston¹¹⁹ logrando una reducción de 37 minutos en la mediana de su Puerta-Aguja en tan sólo un año de la puesta en marcha.

Otra cuestión a debatir en relación a la metodología empleada por los distintos hospitales difiere en la inclusión de pacientes. Como podemos apreciar en la tabla 14, la mayoría de series realizadas sí incluyen los ictus de circulación posterior y pacientes sin preaviso, aunque a menudo no se especifican los tiempos de actuación en ambos subgrupos ni el porcentaje de unos y otros. La inclusión de ictus intrahospitalarios es muy heterogénea en las distintas series realizadas. En este estudio precisamente se

especifican la proporción de ictus en circulación posterior y pacientes sin preaviso incluidos, por lo que aporta una visión realista y global de los tiempos de actuación y un análisis de las causas por las cuales no se pudieron llevar a cabo todas las medidas, que resulta fundamental para la introducción de mejoras.

En algunas series se ha reportado un porcentaje de *stroke mimics* tratados con TIV de hasta un 11.5%. Por otro lado buena parte de los estudios no lo especifican como se advierte en la tabla 14. La proporción de *stroke mimics* tratados es esencial para la monitorización de la seguridad de los protocolos “rápidos” ya que si no se tiene en cuenta, puede llevar a que se produzcan evaluaciones clínicas menos rigurosas. La proporción actual en este estudio es aceptable de acuerdo con la literatura. De igual forma y por el mismo motivo también resulta esencial comparar la proporción de transformaciones hemorrágicas sintomáticas antes y después de la intervención. En el caso de este centro se ha reducido globalmente el número total de transformaciones hemorrágicas y aunque el número de sintomáticas también es menor este porcentaje no alcanzó la significación estadística. El mensaje fundamental es el de no perder tiempo de forma injustificada y no el de fomentar la rapidez a costa de disminuir la seguridad del paciente.

Existen además registros multicéntricos y regionales, que pretenden por un lado monitorizar y por otro incentivar la reducción de los tiempos de actuación intrahospitalarios. Algunos de estos ejemplos son “The Target Stroke”¹²⁷ y “BEST activation” en Korea¹²⁸. En Alberta, Canadá la iniciativa QuICR¹¹⁸ (Quality Improvement and Clinical Research), propone un objetivo de mediana de tiempo Puerta-Aguja de 30 minutos desarrollando un registro multicéntrico de toda la provincia con sesiones formativas y revisiones periódicas de los tiempos actuación.

En nuestro medio actualmente no existen proyectos comunes de estas características. El estudio ATALAIA (Análisis de los Tiempos de Atención intrahospitalaria al Ictus Agudo) iniciará próximamente un registro nacional prospectivo de tiempos de actuación a nivel nacional, iniciativa que está siendo liderada actualmente por este centro. Dado que la implantación de nuevas medidas también han sido posible y han resultado eficaces en un hospital de nuestro medio como este estudio refleja, deberían proponerse objetivos comunes de estas características a nivel regional e incluso nacional.

Centro	Helsinki (Finlandia) ¹¹²	Amsterdam, (Holanda) ¹²⁰	Marietta, GA, (USA) ¹¹⁹	Madrid HGUGM ¹²⁶	Calgary (Canada) ¹²¹	St. Louis, MO, (USA) ¹¹⁶	Saarland, (Alemania) ¹²⁴	Melbourne, (Australia) ¹¹³	Boston, MA, (USA) ¹²³	Lille, Francia ¹²²
<i>Tiempo pre-intervención</i>	105	60	62	52	53	60	80	61	70	63
<i>Tiempo post-intervención</i>	20	25	25	27	35	39	40	46	47	49
<i>Intervalo temporal</i>	1998-2011	2007-2012	2014-2015	2014-2017	2013-2015	2011-2012	2006-2007	2011-2012	2003-2011	2008-2011
<i>n</i>	1860	316	93	222	350	219	200	133	284	302
<i>Pacientes sin preaviso</i>	presumiblemente sí	presumiblemente sí	no especificado	sí	sí	no especificado	no especificado	no especificado	presumiblemente sí	sí
<i>Ictus intrahospitalario</i>	sí	presumiblemente sí	presumiblemente sí	no	no	no especificado	no especificado	no especificado	no especificado	no
<i>Circulación posterior</i>	no	presumiblemente sí	presumiblemente sí	sí	presumiblemente sí	no especificado	no especificado	no especificado	presumiblemente sí	no especificado
<i>Stroke mimics %</i>	1.4%	no especificado	no especificado	2.3%	no especificado	11.5%	no especificado	2%	no comunicado	1%
<i>Transformación hemorrágica sintomática %</i>	no especificado	4.9%	no especificado	2.7%	no especificado	3.9%	no especificado	no especificado	no comunicado	no especificado

Tabla 14. Comparación de los tiempos de actuación y de la metodología de los registros unicéntricos publicados.

8.2. FACTORES DE DEMORA IDENTIFICADOS EN LA ADMINISTRACIÓN DE TERAPIAS DE REPERFUSIÓN.

En la literatura se han descrito diversos factores asociados a unos tiempos de actuación intrahospitalarios más prolongados en la administración de TIV. Estos factores se han relacionado por un lado con características propias del paciente, de la situación clínica o del tipo de ictus y por otro lado, con condiciones o factores específicamente intrahospitalarias. Estos factores se resumen en la **tabla 15**.

8.2.1. Factores relacionados con las características del paciente.

Los factores de demora relacionados con las características del paciente fueron analizados en el período preintervención. Se objetivó una tendencia hacia la significación estadística a que varones y pacientes más jóvenes tuvieran tiempos de actuación más cortos. No se estableció relación entre otros factores, como la gravedad del ictus o los factores de riesgo cardiovascular y la localización en territorio posterior¹¹⁵.

Tras el Nuevo Protocolo de actuación, la gravedad del ictus o la localización van a comenzar a influenciar los tiempos de actuación intrahospitalarios. Es posible que al eliminar los factores de demora intrahospitalarios y optimizar al máximo el protocolo, los factores relacionados con las características del paciente o basales, se hagan más evidentes.

En la serie postintervención los ictus moderados-graves (NIHSS 5-20) en los pacientes atendidos como código ictus presentaron tiempos a la neuroimagen más cortos. Por otro lado los pacientes con ictus menor (NIHSS < 4 puntos) presentaron un tiempo Puerta-TC más prolongado de forma significativa. Esta influencia también se refleja en el tiempo Puerta-Aguja, donde un mayor NIHSS muestra una tendencia a acortar este intervalo temporal.

La relación entre un menor NIHSS y un mayor tiempo Puerta-TC puede ser explicado por dos motivos. Por un lado se ha detectado menor activación de preaviso en este subgrupo de pacientes. Por otro lado, el propio protocolo de TIV del centro a priori excluye pacientes del tratamiento que presenten una NIHSS \leq 4 puntos siempre que no

presenten déficits discapacitantes. En estos pacientes puede existir una consideración por parte del clínico bien de que no va a ser candidato a TIV y por tanto percibe menor urgencia¹³³ o bien mayor dificultad para discernir entre lo que es o no “discapacitante”. En el período postintervención se trataron 3.4% de pacientes con NIHSS menor de 4 frente a un 0.2% en el período previo, lo que representa una mayor concienciación del clínico en valorar los “déficits menores”. Este efecto del NIHSS también ha sido demostrado en otros estudios. En un análisis multicéntrico en el que colaboraron 9 países de Europa del Este (SIST-EAST), un tiempo Puerta-Aguja menor de 60 minutos se relacionó con tener una puntuación en la escala NIHSS moderada-grave (7-24) entre otros¹²⁹.

Además en el global de los pacientes atendidos como código ictus podemos hablar en cierta forma en relación a lo anterior del “efecto trombólisis intravenosa” y es que los pacientes que presentan criterios de tratamiento con TIV tuvieron tiempos de actuación a la neuroimagen menores que aquellos que presentan criterios de exclusión (AIT, ictus minor o tiempo de evolución mayor de 4.5 horas).

En este estudio también se observó una tendencia a que los pacientes jóvenes y varones tuviesen tiempos Puerta-Aguja más cortos, tendencia que se objetivó ya en el período previo a la implantación de las Nuevas Medidas y que también ha sido descrito en otras series^{115,130}. En contraposición a lo anterior, en el subgrupo de pacientes menores de 45 años los tiempos a la neuroimagen fueron más prolongados de forma significativa. Puede que en este grupo existan más dudas diagnósticas y eso se refleje en una menor activación de código ictus como se ha objetivado ya que la edad no se relaciona con un mayor tiempo Puerta-TC en el análisis ajustado.

La localización del ictus en territorio posterior también prolongó el tiempo TC-aguja y Puerta-Aguja de los pacientes tratados con trombólisis intravenosa en el período postintervención a diferencia del período previo y este hallazgo también se ha descrito en series previas¹³⁴. Hay que tener en cuenta que en el período postintervención por protocolo se realiza un angioTC previo a la TIV en este subgrupo de pacientes y que podría llevarnos a pensar que es la causa del retraso. Aunque efectivamente esta prueba contribuyó a que estos pacientes tuvieran unos tiempos de actuación prolongados, en el análisis ajustado continua retrasando el tiempo Puerta-Aguja hasta un 13%.

8.2.2. Factores de demora intrahospitalarios.

En cuanto a los factores de demora intrahospitalarios, en la serie preintervención se detectó que el tiempo Inicio-Puerta y la realización de pruebas de neuroimagen avanzada (angioTC) antes del inicio de TIV se relacionaban con un tiempo Puerta-Aguja más prolongado. Los pacientes que llegaron en días festivos o en horario nocturno no presentaron demoras intrahospitalarias^{135,136}.

La realización de angioTC previo a la TIV ha sido descrita como un factor de demora en estudios previos^{112,137,138}. En este centro en el período preintervención aumentó de forma significativa el tiempo Puerta-Aguja hasta un 13%¹¹⁴. Tras la implantación del Nuevo Protocolo que incluye un consenso sobre realización de neuroimagen, sólo se realiza en casos determinados antes del inicio de TIV. Sin embargo continua prolongando el tiempo Puerta-Aguja incluso proporcionalmente más que en el período previo: En los pacientes en los que se realizó angioTC el tiempo Puerta-Aguja fue hasta 20 minutos más que en los que no, mientras que en el período preintervención esta diferencia fue de tan sólo 10 minutos. Este efecto también ha sido descrito previamente en el hospital de Helsinki¹¹². Está relacionado con que el angioTC en el período post-intervención queda reservado para pacientes con dudas diagnósticas o pacientes más complejos (sospecha de oclusión de arteria basilar). Sin embargo dos motivos nos llevan a concluir que la simple realización técnica de la prueba puede provocar retrasos: 1. se ha calculado el tiempo estimado en la realización y la mediana es de 9 minutos. 2. en el análisis de regresión multivariante ajustado entre otros por la localización del ictus en territorio posterior y las posibles dudas diagnósticas, el retraso provocado por el angioTC se atenúa pero continua siendo significativo (hasta un 20% más). Es el segundo factor de demora más importante en la serie.

Actualmente con la implantación de la administración del bolo en TC, el angioTC se realiza inmediatamente después del inicio de la TIV en la mesa de TC. El diseño del nuevo protocolo de neuroimagen ha reducido de esta forma el número de angioTC realizados antes de la TIV de forma significativa.

Existen resultados de estudios por el contrario, en los que se concluye que el angioTC realizado de forma sistemática no provoca un retraso significativo en los tiempos Puerta-Aguja^{139,140}. Por ejemplo en 850 pacientes analizados en el hospital de

Calgary, Alberta, durante los años 1996 y 2012, se objetivaron unos tiempos de actuación intrahospitalarios de 62 minutos frente a 67 minutos en el grupo de angioTC ($p=0,519$)¹³⁹. A pesar de que son sólo 5 minutos de diferencia, entra aquí el debate sobre los minutos que podemos permitirnos “perder” o no en el tratamiento cuya efectividad es “tan tiempo dependiente”. En el protocolo intrahospitalario del hospital de Calgary actual y autores del estudio ESCAPE, la neuroimagen avanzada se realiza también inmediatamente tras el inicio de la TIV¹⁰⁵.

Según las nuevas recomendaciones de la AHA/ASA la realización de la neuroimagen avanzada no debe retrasar el inicio de rt-PA y puede realizarse, incluyendo el angioTC, después del inicio de este tratamiento¹⁰³. Por el momento, no se ha demostrado que la información adicional aportada por las pruebas de imagen avanzadas sea ventajosa con respecto a la información aportada por el TC simple en relación a la toma de decisiones en la mayor parte de los pacientes que son tratados con TIV^{41,103}.

Factores de demora en la administración de TIV descritos en la literatura.

Relacionados con las características del paciente:

- Sexo¹²⁹.
- Etnia¹²⁹.
- **Edad**¹²⁹.
- Necesidad de manejo de hipertensión arterial^{131,132}.
- Alteración de la glucemia^{131,120}.
- Crisis epilépticas^{131,132}.
- **Tiempo de inicio indeterminado**¹³².
- **Gravedad del ictus (NIHSS)**^{129,133}.
- **Ictus en territorio posterior**¹³⁵.
- Fibrilación auricular^{129,130}.
- Ictus previo¹²⁹.

Factores de demora intrahospitalarios:

- **Efecto de fin de ventana**^{142,143,144}.
- **Realización de ECG**¹⁴⁹.
- **No preparar la llegada del paciente (solicitud de PPCC/revisión de AP)**¹⁴⁹.
- Realización de radiografía de tórax¹⁵⁰.
- **Neuroimagen avanzada antes del inicio del tratamiento**^{112,137-140, 149}.
- **Espera de resultados de la coagulación**^{112,147-149}.
- Retraso en el registro del paciente¹³¹.
- Llegada fuera de horario laboral/festivos^{135,136}.

Tabla 15. Factores de demora en la administración de TIV descritos en la literatura. Se resaltan los identificados en este estudio.

Debe tenerse en cuenta que cada centro debe adaptar los circuitos intrahospitalarios y vías clínicas a los recursos de los que disponga. En los centros en los que no existe la posibilidad de iniciar la TIV en mesa de TC, o incluso imposibilidad de realizar un angioTC, una opción es realizar un estudio neurosonológico en la Unidad de Ictus inmediatamente tras el inicio del tratamiento^{115/137}. En este centro se continua realizando en horario nocturno cuando la administración de TIV en mesa de TC no es posible. La neurosonología es una herramienta útil, dinámica, que se puede realizar a pie de cama que ha demostrado en manos experimentadas una buena correlación con la arteriografía en la detección de oclusión de vaso mayor susceptible de tratamiento endovascular¹⁴¹. También debe considerarse esta técnica en pacientes que presenten alergia a los contrastes iodados.

El "efecto de fin de ventana" consiste en que los pacientes con menor tiempo de evolución de los síntomas y por tanto que disponen de mayor tiempo para realización de la TIV, son atendidos más lentamente^{142,143,144}. Se ha puesto en relación con la percepción de la urgencia por parte del clínico, de tal forma que los pacientes con menor tiempo de evolución de los síntomas y por tanto que disponen de mayor tiempo para realización de TIV, son atendidos más lentamente. Esta relación inversa entre el tiempo Inicio-Puerta y Puerta-Aguja identificada como un factor de demora en el período pre-intervención, ha desaparecido con el Nuevo Protocolo y se trata al paciente igual de rápido independientemente del tiempo de inicio de los síntomas. Pensamos que este punto ha sido fundamental fomentar la motivación y la adherencia al protocolo de los neurólogos que realizan guardias, hecho que también ha sido ya demostrado en otros centros españoles¹⁴⁴.

La realización de otras pruebas complementarias antes de la TIV también han sido identificadas como posibles factores de demora intrahospitalaria. Según la guía AHA/ASA sólo la determinación de la glucosa en sangre debería preceder el inicio de la TIV^{41,103}. Estas pruebas son el resultado del hemograma^{145,146,149}, la coagulación^{147,148,149}, el ECG¹⁴⁹ y en algunas ocasiones la radiografía de tórax¹⁵⁰.

En el presente estudio se ha demostrado durante el primer año de la puesta en marcha del protocolo de actuación que los pacientes atendidos como código ictus en los que se realizó un ECG el tiempo Puerta-TC fue de 19 minutos frente a 14 minutos en los que no se realizó. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa. Además realizar

un ECG fue un factor predictor independiente de un mayor tiempo Puerta-TC retrasando el tiempo a la neuroimagen hasta 5 minutos. Esta demora no puede atribuirse sólo a que los pacientes en los que se tendió a realizar el ECG estuvieran inestables o se sospechase patología cardiovascular ya que sólo se realizó bajo esta presunción en un 4.9% del total de pacientes durante el primer año. El ECG mostró una tendencia a retrasar el tiempo Puerta-Aguja aunque no alcanzó significación estadística. No hemos encontrado resultados previos similares en la literatura¹⁴⁹.

Esperar los resultados del hemograma y la coagulación de laboratorio también prolonga los tiempos Puerta-Aguja. Aproximadamente el tiempo en la obtención del resultado del hemograma podría estimarse en unos 10 minutos y el de la coagulación entre 30 y 40 minutos¹¹². Un estudio reveló que en el 98.8% de los pacientes en los que se administró TIV antes del resultado del hemograma, éste fue normal¹⁴⁵ y el Tiempo Puerta-Aguja fue significativamente más corto en el grupo en el que no se esperó dicho resultado. Cucchiara et al. encontraron que entre 1752 pacientes con ictus solo 6 tenían recuentos de plaquetas <100.000 (0,3%) que no se sospecharon a priori tras revisar los antecedentes o historia clínica inicial¹⁴⁶.

También en el NINDS se estableció como criterio de exclusión un Tiempo de Protrombina (TP) mayor de 15 segundos o un TTP ratio mayor de 1.5 en el caso de uso de warfarina o heparina reciente. Un estudio predijo con un 100% de sensibilidad y un 94.6% de especificidad que el TP/TTP de un paciente sería normal si al realizar las siguientes 3 preguntas todas las respuestas eran negativas: ¿está el paciente tomando anticoagulantes orales?, ¿está el paciente usando heparina sódica o heparina de bajo peso molecular?, ¿está el paciente en hemodialisis?¹⁴⁷. En esta misma línea Saposnik et al.¹⁴⁸ describieron que de 470 pacientes con ictus isquémico que llegaron a urgencias dentro de las 3 horas del inicio de los síntomas, sólo 2 (0,4%) tuvieron valores altos de INR que no se sospechaban según la historia inicial (uso de warfarina o heparina, enfermedad renal en etapa terminal, cáncer metastásico, antecedentes de sangrado, presentación de sepsis / shock). Además en la mayoría de los estudios publicados, un INR > 1.7 se atribuye al uso de medicación y no a otras causas de coagulopatía como fallo hepático, sepsis o una alteración de la coagulación no conocida¹⁵¹. Estos estudios resaltan la importancia de revisar los antecedentes personales antes de la llegada a urgencias y preparar la llegada del paciente para que el protocolo sea más seguro.

Podemos decir que los recuentos anormales de plaquetas o de INR son extremadamente raros si no se sospechan a través de la historia clínica o los

antecedentes personales de forma inicial. Siguiendo este hecho, las guías de manejo agudo de la AHA / ASA recomiendan no esperar las pruebas de laboratorio antes del tratamiento a menos que haya motivos para sospechar que las pruebas podrían ser anormales.

Según la experiencia de este centro sólo hubo que retirar en dos ocasiones la perfusión de rt-PA tras recibir el resultado del hemograma. En los dos casos se repitió el hemograma finalmente con un resultado por encima de 100.000 plaquetas. No hubo que retirar ningún tratamiento tras recibir el resultado final del INR de laboratorio.

En esta serie además esperar el resultado de coagulación fue el factor de demora más importante con un retraso de hasta un 29% en el análisis de regresión multivariante en el tiempo Puerta-Aguja. Por otro lado como indican los resultados del estudio de adherencia al protocolo durante el primer año, esta medida fue una de las más “impopulares” y difíciles de adoptar: hasta en el 95% de los casos la razón de esperar la coagulación no estuvo justificada durante este primer período de estudio. Llegar a una adherencia a esta medida por parte de los clínicos también es fundamental para poder implantar el inicio de rt-PA en TC, lo que supone otra razón a favor de la implantación gradual de las medidas.

Los factores de demora que retrasan el tiempo desde el inicio de los síntomas al TC craneal podrían ser también factores de demora en el inicio del tratamiento endovascular (no activación de código ictus extrahospitalario, realización de ECG...). En esta serie se ha demostrado que las medidas para reducir el tiempo Puerta-TC son eficaces en el global de pacientes atendidos como código ictus, ya que en los pacientes en los que existió preaviso y en los que además se cumplieron todos los pasos se obtuvo el menor tiempo, 13 minutos. También se ha demostrado que el tiempo Puerta-Punción femoral y TC- Punción femoral fue mucho más prolongado en los pacientes en los que se realizó TIV previa cuando este tratamiento no fue iniciado en el TC craneal.

8.3. MEDIDAS PARA ACORTAR EL TIEMPO AL TRATAMIENTO RECANALIZADOR.

8.3.1. Medidas para acortar el tiempo al tratamiento con TIV, ¿Cuáles son más eficaces?

Como se puede observar en la **Tabla 16** las medidas propuestas para acortar los tiempos de actuación intrahospitalarios son heterogéneas. La mayoría de estas estrategias consisten en reorganizar los circuitos de pacientes y mapas de procesos en la urgencia.

En general, las medidas de los protocolos ultrarrápidos se dividen en tres partes fundamentales: 1. Activación de código ictus prehospitalario; 2. Traslado directo del paciente directamente a TC (eliminando las pruebas complementarias previas que pueden suponer una demora y que han sido discutidas en el apartado anterior); 3. Inicio de la administración de rt-PA en la mesa de TC tras la realización de TC simple.

Un estudio llevado a cabo en 350 pacientes analizó el efecto de 4 medidas introducidas de forma gradual para acortar el Tiempo Puerta- Aguja¹⁵². Según este análisis la administración de rt-PA en mesa de TC acortó el tiempo Puerta-Aguja en un 32% y el traslado directo a TC redujo este tiempo hasta un 30% siendo las dos medidas más eficaces evaluadas. La activación de código ictus prehospitalario redujo 11 minutos de media en este intervalo, el rápido registro del paciente a su llegada a urgencias redujo 13 minutos, el traslado directo a TC 20 minutos y la administración de rt-PA en TC hasta 18 minutos.

En el caso de este estudio, la medida más eficaz para no demorar el inicio de la TIV, ha sido eliminar las pruebas complementarias previas que no son necesarias en la mayoría de los pacientes, sobre todo la espera de la coagulación de laboratorio y la realización previa de angioTC como se ha comentado en el apartado anterior. Por otro lado, la medida activa introducida más eficaz es la administración del bolo de rt-PA seguida de la activación de código ictus prehospitalario. Estas dos medidas se comentan a continuación.

La activación de código ictus extrahospitalario permite preparar la llegada del paciente y por tanto poner en práctica todo el protocolo intrahospitalario. Su eficacia en la reducción de los tiempos de actuación e incluso su beneficio en el pronóstico funcional del paciente está ampliamente demostrada⁹⁶⁻¹⁰⁰.

Como se observa en los resultados de este centro el preaviso se relacionó con un menor tiempo Puerta-Aguja antes y después de las nuevas medidas de actuación. La activación de código ictus prehospitalario continua disminuyendo el tiempo Puerta-Aguja de forma significativa siendo el segundo factor más importante para acortar el tiempo al tratamiento. Sin embargo su influencia global en el tiempo Puerta-Aguja es menor que en el período preintervención y sin embargo se observa mayor repercusión en el tiempo a la neuroimagen. En relación anterior esta medida parece esencial para que se cumplan todos los pasos del protocolo pero fundamentalmente las medidas que tienen que ver con la preparación de la llegada del paciente y que influyen en los tiempos Puerta-TC.

Medidas para acortar los tiempos al tratamiento revascularizador descritas.

Trombólisis intravenosa:

- **Activación de código ictus extrahospitalario**^{112,96-100}.
- Transporte directo a TC^{112,152}.
- **Administración de TIV en TC**^{112,126,152,155}.
- Registro rápido del paciente^{115,155}.
- **Determinación rápida de INR**^{112,153,154,156}.
- **No espera al resultado del hemograma o la coagulación**^{149,41,103,126}.
- Rápida interpretación de TC simple por neurólogo^{112,149,126}.
- Premezcla de alteplasa^{112,155}.
- Diseño de protocolos y guías terapéuticas^{41,103,155,126}.
- **Feedback de los tiempos de actuación**^{126,149,156}.
- **No es necesario consentimiento informado escrito**^{156,149}.

Tratamiento endovascular:

- **Trabajo en equipo y diseño de equipos multidisciplinares**¹⁰⁵.
- **Trabajo en paralelo**¹⁰⁵.
- Evitar la intubación cuando sea posible¹⁰⁵.
- Transporte directo a sala de angiografía¹⁰⁵.
- **No espera al efecto de la TIV**^{105,126}.

Tabla 16. Medidas para acortar los tiempos al tratamiento revascularizador descritas. Se resaltan los identificados en este estudio.

El ahorro de tiempo que supone la preparación de la llegada del paciente se refleja de forma directa en el siguiente hecho: Cuando no existió preaviso en los pacientes en los que se realizó bolo en TC, se objetivó una prolongación de los tiempos Puerta-TC de forma muy llamativa. Esto es el reflejo del tiempo que el clínico necesita para recopilar la información necesaria en relación a la toma de decisiones con respecto al inicio de tratamiento que se debe de producir de forma inmediata tras el resultado de TC craneal.

A pesar de que la activación de código ictus extrahospitalario en la serie se produjo proporcionalmente menos con respecto al período anterior, el tiempo Inicio-Puerta no ha variado significativamente y se ha conseguido reducir los tiempos de actuación intrahospitalarios.

El inicio de rt-PA en TC ha demostrado junto con el traslado directo a TC, ser de las medidas intrahospitalarias más eficaces para reducir los tiempos de actuación en estudios previos¹⁵². En el caso de este estudio fue la última medida puesta en marcha. En su inicio se realizó de forma ocasional y en horario laboral, lo que no produjo un claro impacto en la reducción de los tiempos Puerta-Aguja. Sin embargo tras la formación e implicación de enfermería de radiología se realiza de forma habitual de 8 a 22 horas, 7 días por semana. En este estudio se ha demostrado la íntima relación entre la reducción del tiempo Puerta-Aguja por debajo de 30 minutos y el inicio de TIV en TC: durante los últimos 3 meses del estudio con la ampliación del horario de la administración, la mayoría de los pacientes pueden beneficiarse de la medida (hasta el 80%) consiguiéndose reducir este intervalo temporal hasta 27 minutos de mediana. El inicio de TIV en TC ha disminuido el tiempo global Puerta-Aguja hasta un 29% y ha demostrado disminuir el intervalo TC-aguja a casi la mitad.

La determinación rápida de INR trata de evitar la demora en la espera de la coagulación de laboratorio. Como se discutió en el apartado anterior, las guías terapéuticas refieren no esperar al resultado de la coagulación si la historia clínica no sugiere coagulopatía. Si bien existen centros que hacen esta determinación de rutina previa al inicio de TIV, no son muchos los estudios que reportan los resultados en cuanto a seguridad y concordancia en el ictus agudo. Rizos et al en 2009¹⁵³, realizaron un estudio en 48 pacientes donde el 70.8% estaban tratados con anticoagulantes orales. De estos, 23 casos fueron tratados con TIV acorde a los resultados de INR obtenidos por determinación rápida y sólo en 3 se esperaron los resultados de la coagulación, ya que

se objetivó que estaban por encima de los límites permitidos para el tratamiento. El resultado de laboratorio mostró finalmente que estos resultados fueron falsos positivos y se encontraban realmente por debajo de 1.5. El tiempo “ahorrado” con esta medida fue de 28 minutos. Walter et al¹⁵⁴, encontraron discrepancias entre los resultados de laboratorio y determinación rápida del TTPA e INR. Las posibles razones que podrían explicar estas observaciones son las diferencias en las técnicas de detección, reactivos, y calibradores y la falta de estandarización internacional, así como diferentes métodos de conservación, transporte de la muestra y las diferencias en los métodos de procesamiento como la centrifugación. En el caso de este estudio, según las guías terapéuticas AHA/ASA 2018, se inicia el tratamiento con rt-PA si no existen contraindicaciones en historia clínica o antecedentes personales siendo una medida eficaz y segura para la reducción de tiempos de actuación. Sin embargo los pacientes con antecedentes personales de toma de anticoagulantes orales continúan presentando tiempos de actuación más prolongados. Este hecho probablemente se relacione con que cuando los resultados de la determinación rápida de INR se situaron en el límite superior de la normalidad se prefirió esperar al resultado de la coagulación de laboratorio. Según la experiencia de este centro la determinación de INR en este subgrupo de pacientes anticoagulados se utiliza para “descartar” tratamiento con TIV y realizar angioTC de forma directa si la determinación se encuentra elevada por encima de los parámetros permitidos.

Existen otras medidas que no pueden cuantificarse y que resultan fundamentales. Un ejemplo son las reuniones mensuales donde se realiza feedback o revisión de los tiempos de actuación intrahospitalarios. Según esta experiencia, es una parte muy importante del protocolo en lo que se refiere a la adherencia y a la seguridad. Durante el año 2016 donde se observó un aumento ligero de los tiempos Puerta-Aguja, estas reuniones dejaron de realizarse tan frecuentemente. Además en estas sesiones se incentiva el trabajo en grupo, la cohesión del equipo y la motivación. Entender el porqué de la implantación del Nuevo Protocolo que se reduce a la afirmación “tiempo es cerebro” y a todo lo que esto implica, ha sido fundamental para acabar con “el efecto de fin de ventana” y aumentar la adherencia a las guías terapéuticas.

8.3.2. Medidas para acortar el tiempo al tratamiento endovascular, ¿Son diferentes a las de la trombólisis intravenosa?

Goyal et al. sugieren algunas soluciones para acortar el tratamiento TC-recanalización marcando un objetivo de tiempo de 90 minutos, objetivo que los autores reconocen como ambicioso actualmente¹⁰⁵. La primera cuestión que pretenden destacar en este manuscrito es la del trabajo en equipo, la formación de equipos multidisciplinares y la distribución del trabajo “en paralelo”. Este punto lo definen literalmente como “el componente más importante para el éxito”. Por otro lado, en lo que se refiere a la organización intrahospitalaria, es esencial conseguir un nexo entre el tratamiento con TIV y el endovascular para no retrasar el inicio de ninguno de ellos. Este nexo se consigue con el inicio del rt-PA en TC. Tras la realización del TC simple, se inicia si cumple criterios de inclusión y ninguno de exclusión el tratamiento con TIV y posteriormente se realiza el angioTC para la inmediata selección del paciente para trombectomía mecánica. En el caso de este centro se ha demostrado que cuando la TIV es iniciada en la Unidad de Ictus, existe efectivamente una prolongación del tiempo TC-Punción femoral. Sin embargo, cuando el rt-PA es iniciado en TC, el paciente con oclusión de vaso mayor pasa directamente a la sala de angiografía siendo el tiempo TC-punción femoral en estos casos muy similar a los pacientes tratados con trombectomía mecánica primaria. El protocolo de TIV instaurado en el centro ha logrado también acortar los tiempos a la punción femoral (Puerta-Punción femoral y TC punción femoral) situándose actualmente por debajo de lo recomendado por las guías terapéuticas para los centros de excelencia.

Otras estrategias para acortar el tiempo a la recanalización son evitar la intubación cuando sea posible, preparar un kit con el material más frecuentemente utilizado, el entrenamiento específico de técnicos y enfermería, evitar pasos innecesarios previos al procedimiento como afeitar la ingle, colocación de sonda Foley antes de desplegar el dispositivo... en general simplificar el proceso tanto como sea posible. En el caso de esta serie aunque se ha logrado disminuir el tiempo hasta la punción femoral, no se ha conseguido reducir el tiempo a la recanalización. Aunque la mayoría de los pacientes de la serie posterior fueron ictus del despertar (hasta el 50% de la serie) y no se han estudiado otros factores que pueden afectar al tiempo de procedimiento (localización de la oclusión, número de pases...), más medidas específicas para acortar este intervalo deben ser puestas en marcha en un futuro.

En recientes estudios se ha objetivado que el tiempo al tratamiento endovascular es muy dependiente del tiempo Puerta-Aguja. Es motivo de debate actualmente si se deben derivar todos los pacientes a un centro de intervencionismo primario con sospecha de oclusión de vaso mayor (“mother ship model”) o deben ir primero al centro más cercano donde se pueda realizar TIV (“drip and ship model”). Se han diseñado modelos en base a los resultados de los ensayos clínicos y se ha objetivado que esta decisión depende estrechamente de la localización geográfica del paciente, distancia a ambos centros, el tiempo Puerta-Aguja de cada centro y el tiempo desde la llegada del paciente al primer hospital hasta la salida del mismo (Door-in-Door-out)^{111,152}. Para el diseño efectivo de redes asistenciales se deben tener en cuenta y clarificar todos estos factores.

8.4. MEJOR PRONÓSTICO FUNCIONAL Y OTROS BENEFICIOS DE ACORTAR EL TIEMPO HASTA EL TRATAMIENTO.

La eficacia del tratamiento revascularizador del ictus isquémico agudo está íntimamente relacionado con el tiempo hasta el inicio de éste. Actualmente continua siendo el factor más importante en relación al pronóstico funcional del paciente. Este hecho ha sido demostrado en los ensayos clínicos como vimos en apartados anteriores y también en la práctica clínica habitual como desarrollaremos a continuación.

La relación entre el tiempo al tratamiento y el pronóstico funcional fue ampliamente demostrada por Saver et al¹⁵⁷. Previo a este estudio los resultados no eran concluyentes dado que el análisis se había realizado en series de pacientes más pequeñas. Sin embargo en este estudio se logró demostrar con el análisis de 58 353 pacientes procedentes del registro GWTG–Stroke, que un tratamiento más rápido con rt-PA (tiempo Inicio-Tratamiento < 90 minutos) se asocia con una menor mortalidad, menor número de transformación hemorrágica sintomática, mayor proporción de deambulación independiente y mayor número de altas a domicilio¹⁵⁷.

En esta serie aunque no se ha llegado a determinar la relación entre el tiempo al tratamiento como variable continua y el pronóstico funcional, en el análisis estratificado del global de pacientes tratados, sí se encontraron diferencias significativas en el grupo tratado dentro de los primeros 90 minutos de los síntomas: Un mayor porcentaje de pacientes alcanzó la independencia funcional (eRm 0-2) cuando la TIV fue administrada dentro de este intervalo temporal (un 15% más); además en el análisis ajustado los

pacientes tratados dentro de los primeros 90 minutos tuvieron una mayor probabilidad de alcanzar la independencia funcional con una Odds Ratio de 2.19 (1.14 - 4.15) . Como ya se ha objetivado en estudios previos una mayor edad y una mayor gravedad del ictus también se relacionó con peor pronóstico funcional.

En este estudio Saver et al. también determinaron que la relación entre el número necesario a tratar y el tiempo al tratamiento. Se puede deducir que el NNT aumenta en 1 paciente por cada 20 minutos de retraso hasta el tratamiento. Además por cada 15 minutos menos, existe un 4% más de probabilidad de deambulaci3n aut3noma y 3% más de probabilidad de ser dado de alta a domicilio. En este caso, hemos conseguido disminuir el tiempo global al tratamiento en 26 minutos de mediana en el global de pacientes tratados al comparar el período preintervenci3n con el postintervenci3n por lo que muy probablemente esto también se traduzca en nuestra serie en una mejoría en el pronóstico funcional de los pacientes atendidos.

En grande series de pacientes, también se ha demostrado que la disminuci3n de los tiempos de actuaci3n intrahospitalarios (Puerta-Aguja) se traduce en un beneficio funcional. Fonarow et al¹⁵⁸. compararon los tiempos de actuaci3n intrahospitalarios (tiempo Puerta-Aguja) antes y después de la incorporaci3n de 10 medidas para acortar el tiempo al tratamiento que forman parte de la estrategia nacional “The Target: Stroke initiative”. Compararon 27 319 pacientes del período preintervenci3n con 48 850 pacientes en el período postintervenci3n. La proporci3n de pacientes tratados dentro de los primeros 60 minutos desde la llegada al hospital se incrementó desde un 29.6% hasta un 53.3%. Esta mejoría se tradujo en una menor mortalidad hospitalaria, mayor frecuencia de altas a domicilio y menor tasa de transformaci3n hemorrágica sintomática.

En el caso de este centro ya antes de la intervenci3n el 66.9% de los pacientes se situaba por debajo de los 60 minutos y posteriormente la gran mayoría de los pacientes son tratados por debajo de este límite temporal (hasta el 92%). Al comparar el pronóstico funcional de los pacientes tratados, se objetivó una tendencia a que los pacientes en el grupo postintervenci3n tuvieran mejor pronóstico funcional (52% versus 56%), sin embargo esta diferencia no alcanzó la significaci3n estadística. Sí encontramos diferencias en pacientes con una discapacidad moderada (eRm 0-3, 66% versus 77%). No hubo diferencias significativas en mortalidad entre ambos períodos y el número de transformaciones hemorrágicas totales fueron menores en el grupo postintervenci3n. En

la serie del hospital de Helsinki en el que se describió una mediana de tiempo inicio tratamiento de 115 minutos y el 72% de los pacientes fueron tratados en menos de 30 minutos, aunque no era el objetivo del estudio, tampoco se demostró asociación con mejor pronóstico funcional¹¹³. Este hecho sugiere que para que este efecto probablemente sea significativo es necesario un tamaño muestral mayor. Por otro lado en esta serie hay que tener en cuenta que aunque el tiempo al tratamiento parece jugar un papel fundamental en los pacientes tratados, en el período postintervención se aumentó de forma significativa el número de trombectomías mecánicas realizadas lo que también puede suponer un efecto beneficioso en el pronóstico funcional de la muestra en el período postintervención. De ahí que el análisis ajustado tenga una mayor relevancia.

Kim J et al.¹⁵⁹ se preguntaron si “merecía la pena” reducir los tiempos de actuación al máximo posible, es decir si estas medidas de los protocolos ultrarrápidos eran coste-eficientes o por el contrario existía algún límite en el que no existiese beneficio funcional. Para ello cuantificaron el grado de beneficio adicional obtenido para el paciente con el tratamiento hiperagudo o ultrarrápido (dentro de los primeros 60 min). De 65 384 pacientes tratados con TIV, sólo un 1.3% (878) fueron tratados en los primeros 60 minutos desde el inicio de los síntomas. Sin embargo este subgrupo de pacientes se asoció con mayor probabilidad de alta hospitalaria, deambulación independiente y ausencia de discapacidad. Además encontraron que la probabilidad de obtener un excelente pronóstico funcional (pacientes independientes) disminuye sobre todo a partir de los primeros 100-170 minutos. Esto sugiere que la relación del tiempo con el pronóstico no es lineal. Los autores concluyeron de forma obvia en que es necesario intensificar el esfuerzo para tratar a los pacientes lo antes posible y obtener mayor proporción de pacientes tratados en los primeros 60 minutos.

En el caso de la serie de este centro y dado que sólo se tienen en cuenta pacientes con ictus extrahospitalarios con una mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la llegada a urgencias de 83 minutos (RIQ 60-120), sólo contamos con un 0.9% de pacientes tratados dentro de los 60 minutos. La “golden hour” actualmente resulta un objetivo ambicioso pero probablemente alcanzable en un futuro. Un ejemplo es el Pre-hospital Acute Neurological Treatment and Optimization of Medical Care in Stroke (PHANTOM-S),¹⁶⁰ que evaluó el tiempo al tratamiento con TIV mediante una UVI móvil [Stroke Emergency Mobile Unit (STEMO)], que incluyó TC craneal y un laboratorio de análisis inmediato. En este estudio un 10.1% de pacientes tratados en el STEMO

presentaron un tiempo Inicio-Tratamiento menor de 60 minutos frente al 1.1% que recibió el tratamiento convencional. En estos pacientes también se objetivó mejor pronóstico funcional.

8.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Este estudio posee limitaciones, se discuten a continuación.

En primer lugar se trata de un estudio unicéntrico. Aunque las medidas parecen ampliamente aplicables a otros centros de tercer nivel como ya demostró Helsinki en Melbourne, o se demuestra en los proyectos multicéntricos The Target Stroke o QuICR, cada centro tiene unas características propias y deberá adaptar su protocolo de actuación en consecuencia.

Las nuevas medidas no pudieron aplicarse en todos los casos debido a diferentes motivos (no activación de código ictus extrahospitalario, falta de adherencia al protocolo en las primeras etapas, implantación de medidas de forma progresiva...). Las causas se han analizado y se han discutido en apartados anteriores. Tampoco puede valorarse la eficacia de medidas u otros factores que pueden relacionarse con la mejora de los tiempos de actuación, que en este caso creemos que son fundamentales, como las reuniones feedback y el entrenamiento progresivo del equipo de neurología.

El período de tiempo analizado con el protocolo completo se limita a los últimos meses del estudio (consolidación de bolo en TC). Sin embargo consideramos que probablemente con el futuro entrenamiento del equipo ictus y el mantenimiento de todas las medidas conjuntas los tiempos de actuación continúen experimentando una progresiva mejoría. La incorporación de nuevas medidas de actuación para continuar mejorando los tiempos de actuación están siendo valoradas, como el transporte directo desde la llegada del paciente al TC, ampliación del inicio de rt-PA en TC en horario nocturno y prerregistro del paciente antes de su llegada.

Aunque la mediana de tiempo Puerta-Aguja se sitúa ahora por debajo de los 30 minutos recomendados en la literatura, todavía se observan rangos intercuartílicos amplios. Esto puede ser explicado porque se incluyen pacientes en los que no se activa código ictus extrahospitalario o pacientes más complejos (ictus en territorio posterior) que

son excluidos en otras series.

En el análisis de cuantificación de las medidas introducidas, dada su complejidad, probablemente otros factores demográficos o el subtipo de ictus, no incluidos en el ajuste multivariante puedan estar influyendo los resultados globales.

Por otro lado en el seguimiento de los pacientes a los 3 meses hubo un pérdidas en el período preintervención de un 3% y en el período postintervención de un 6%. La mayor pérdida de seguimiento en el período postintervención se puede deber a una mayor proporción de traslados interhospitalarios en los últimos años en relación al tratamiento endovascular.

El diseño inicial del estudio y el objetivo principal fue acortar los tiempos al tratamiento con trombólisis intravenosa, aunque los tiempos de actuación a trombectomía mecánica también han sido analizados y consecuentemente también se han beneficiado significativamente del Nuevo Protocolo. Tras los resultados publicados en el año de 2015 que demuestran la superioridad del tratamiento combinado, las medidas intrahospitalarias deben ir enfocadas a disminuir el tiempo global a la recanalización.

8.6. SIETE CLAVES PARA REDUCIR LOS TIEMPOS INTRAHOSPITALARIOS QUE NO SE ENCUENTRAN EN LAS GUÍAS CLÍNICAS.

Tras la experiencia realizada en este centro, compartiremos claves que hemos objetivado a lo largo de estos años de experiencia en relación a la reducción de los tiempos de actuación en el ictus agudo y que pueden ser útiles a otros hospitales que quieran emprender este reto. Muchas de estas recomendaciones están basadas en los sistemas de gestión de calidad.

- 1. Identificación de los puntos débiles, la base de todas las mejoras:** Es fundamental a la hora de emprender cualquier proyecto de mejora, reflexionar sobre qué puntos pueden ser mejorables o cuáles merecen ser modificados o simplemente eliminados por no ser suficientemente útiles o eficaces. Para esto

realizaremos 3 pasos fundamentales que nos permitirán realizar un análisis del contexto donde queremos actuar:

- ✓ Análisis de la situación actual definiendo los tiempos de actuación del centro para conocer el punto de partida.
- ✓ Identificación de factores de demora relacionados con los tiempos de actuación intrahospitalarios.
- ✓ Representación del algoritmo de trabajo o los elementos que forman parte de la cadena asistencial del ictus en el centro (creación del mapa de proceso): qué, quién y cuándo se realiza cada paso del proceso.

2. **Diseño de las nuevas medidas y planteamiento de objetivos:** A partir del análisis anterior vamos a enumerar las nuevas medidas que queremos adoptar y diseñaremos un plan de implantación. No es necesario introducirlas todas a la vez. Como hemos visto en apartados anteriores la mayoría de los centros apuesta por una implantación gradual. La implantación gradual facilita el proceso de aprendizaje, la adherencia al protocolo, la coordinación entre los diferentes estamentos del equipo y la gestión de los riesgos que puedan surgir derivadas de los mismos. No es conveniente apostar por objetivos temporales ambiciosos al inicio ya que podríamos caer en el desánimo. En este caso, la mediana de tiempo Puerta-Aguja que nos planteamos inicialmente fue de 40 minutos y posteriormente 30 minutos. A la hora de poner en marcha las medidas, las que mayor dificultad supusieron fueron las relacionadas con la disminución del TC-Aguja (la no espera de la coagulación por la falta de adherencia inicial y posteriormente el bolo en TC por las dificultades organizativas que supuso). Hay que tener en cuenta que son medidas de alguna forma unidas estrechamente ya que una no se puede dar sin la otra y que remarcan la importancia de la implantación gradual. Con todo esto diseñaremos nuestro nuevo mapa de procesos con todos los nuevos pasos desde que el paciente llega al hospital hasta que ingresa en la Unidad de Ictus.

3. **Creación de un equipo multidisciplinar:** La base para mejorar la organización intrahospitalaria y con ello los tiempos de actuación. Es necesario integrar en el equipo ictus a todos los eslabones de la cadena asistencial: Enfermería de

urgencias, triaje y radiología, sanitarios, laboratorio, admisión, residentes y adjuntos de neurología de guardia y por supuesto neurorradiología. Todos tendrán asignada una parte o tarea concreta en el plan de actuación. Además es necesario una correcta formación de todos los participantes por lo que deben impartirse sesiones formativas específicas y regulares.

4. **Capacidad de liderazgo:** Los neurólogos vasculares deben “liderar” el proyecto actuando como un nexo de unión entre la trombólisis intravenosa y la trombectomía mecánica. “Liderar” implica tener la capacidad de motivar al resto del equipo para lograr el objetivo común y esto puede en ocasiones no ser fácil. No entraremos a discutir los tipos de líderes definidos en la literatura en este momento ni que características deberían desarrollar o cumplir. Como en cualquier otro proyecto, los líderes deben dar ejemplo con su esfuerzo y trabajo diario; compartir y corregir los errores que puedan cometerse y hacer partícipe de los logros alcanzados a todo el equipo. Nos daremos cuenta en el proceso formativo del equipo multidisciplinar, que existen personas repartidas en los distintos estamentos del hospital con mayor capacidad de motivación, superación y cooperación, líderes naturales, con las que deberemos compartir la responsabilidad y el esfuerzo de seguir adelante. Identificar y unir al proyecto a todos estos “defensores del tiempo es cerebro” de forma natural, es clave para conseguir este objetivo.
5. **La importancia de transmitir el porqué:** Es muy importante transmitir cuál es el significado de la implantación de las nuevas medidas durante las sesiones de formación del equipo multidisciplinar. Este significado no es el de reducir los tiempos de actuación para situarse en un “rankin o clasificación” de tiempos. El verdadero mensaje a transmitir se resume en el famoso dicho “tiempo es cerebro” y es que verdaderamente lo es, como hemos justificado en apartados anteriores. El tiempo es el factor más importante para el pronóstico funcional del paciente, es decir, cuando salvamos minutos, salvamos vida libre de discapacidad. Una vez que se entiende que cada minuto es crucial para el paciente es mucho más fácil emprender este esfuerzo con ilusión.
6. **Reuniones feedback:** Las reuniones regulares son fundamentales para la puesta en marcha de las medidas y su posterior seguimiento. No sólo son útiles

para comentar las dificultades surgidas o los posibles errores si no que son fundamentales para aumentar y continuar la adherencia a los protocolos. Además son un elemento clave para continuar fomentando la motivación y la unión de todo el equipo además de compartir la actualización de los resultados de los tiempos de actuación.

7. **Monitorización y seguimiento:** La monitorización y seguimiento debe realizarse de forma estrecha sobre todo tras la incorporación de una nueva medida. Monitorizaremos tiempos de actuación, adherencia al protocolo, causas que se han producido para no llevar a cabo las nuevas medidas, posibles incidencias de seguridad en relación a las nuevas medidas y los indicadores de seguridad clásicos (transformación hemorrágica, stroke mimic, pronóstico funcional...). Para ello es muy útil el formulario de recogida de datos presentado en el anexo y que permite un comentario a libre disposición del neurólogo que atendió al paciente. Por otro lado de nuevo las herramientas de gestión de calidad pueden ayudarnos en este cometido, representando junto al mapa de procesos, un mapa de riesgos que identifique posibles fallos del protocolo y sus sucesivas acciones de mejora. La monitorización de los tiempos de actuación junto con las reuniones feedback hacen que el proceso de implantación sea completamente dinámico de tal forma que el diseño inicial puede ser adaptado a las nuevas circunstancias de forma constante.

9. CONCLUSIONES

1. **El Nuevo Protocolo de Actuación ha disminuido de forma significativa y segura los tiempos intrahospitalarios de atención al ictus isquémico tratado con trombólisis intravenosa.** La mediana de tiempo Puerta-Aguja se sitúa actualmente con todas las medidas introducidas por debajo de los 30 minutos, objetivo establecido por los centros de excelencia en el tratamiento del ictus. Esta disminución ha supuesto una reducción a casi la mitad con respecto al período anterior.
2. **Las Nuevas Medidas han sido eficaces para eliminar los factores de demora intrahospitalarios detectados en el período previo.** Se ha objetivado la desaparición de la relación inversa entre el tiempo Inicio-Puerta y Puerta-Aguja conocida como “efecto de fin de ventana” y actualmente los pacientes son tratados igual de rápido independiente del tiempo de evolución de la sintomatología. Por otro lado, se ha detectado un descenso significativo en la realización de angioTC antes del inicio de TIV. Actualmente se realiza inmediatamente después del bolo de rt-PA en la mesa de TC, para selección de pacientes para tratamiento endovascular.
3. **El global de pacientes atendidos como código ictus pueden beneficiarse del Nuevo Protocolo obteniendo un menor tiempo a la neuroimagen.** En los pacientes finalmente tratados con TIV, la medida más eficaz para reducir el tiempo Puerta-Aguja fue el inicio de rt-PA en mesa de TC. Por el contrario la espera de la coagulación de laboratorio fue identificada como el factor intrahospitalario asociado a mayor demora.
4. **El Nuevo Protocolo también ha reducido los tiempos de actuación al inicio del tratamiento endovascular de forma significativa.** El tiempo TC-Punción femoral se sitúa ahora por debajo de los 60 minutos recomendados. Sin embargo futuras medidas deben ser puestas en marcha con el fin de disminuir el tiempo global a la recanalización.
5. **El tratamiento en los primeros 90 minutos desde el inicio de los síntomas se relacionó de forma independiente con un mejor pronóstico funcional (eRm 0-2) a los 3 meses en el global de pacientes tratados con trombolisis intravenosa.** Tras la introducción de las Nuevas Medidas más pacientes son tratados dentro de este intervalo temporal de forma significativa. Además se ha conseguido la disminución del tiempo global desde el inicio de los síntomas al tratamiento. Esta mejoría significativa del tiempo Inicio-Aguja resulta el hallazgo más relevante del estudio por la implicación pronóstica que supone para el paciente.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Díez-Tejedor E, Del Brutto O, Álvarez-Sabín J, Muñoz M, Abiusi G. Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. Sociedad Iberoamericana de Enfermedades Cerebrovasculares. *Rev Neurol* 2001; 33: 455–464.
2. Díez-Tejedor E. Acuerdo para el uso de término ICTUS. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona: Prous Science 2004.
3. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 2064-89.
4. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke* 2009; 40:2276–2293.
5. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke* 1993; 24:35-41.
6. Ntaios G, Vemmos K, Lip GY, Koroboki E, Manios E, Vemmou A et al. Risk Stratification for Recurrence and Mortality in Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke* 2016; 47: 2278-85.
7. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA et al. GBD 2013 Writing Group; GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology* 2015; 45:161-7.
8. Feigin VL, Mensah GA, Norrving B, Murray CJ, Roth GA; GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. Atlas of the Global Burden of Stroke (1990-2013): The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology* 2015; 45:230-6.
9. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA et al. GBD 2013 Writing Group; GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. Global, regional and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386:743-800.
10. Béjot Y, Bailly H, Durier L, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med* 2016; 45: e391-e398.
11. Medrano Alberto MJ, Boix Martínez R, Cerrato Crespan E, Ramirez Santa-Pau M: Incidence and prevalence of ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in Spain: a systematic review of the literature. *Rev Esp Salud Pública* 2006; 80: 5–15

12. Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C; IBERICTUS Study Investigators of the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 272-81.
13. Alvarez-Sabín J, Molina CA, Montaner J, Arenillas J, Pujadas F, Huertas R et al. Beneficios clínicos de la implantación de un sistema de atención especializada y urgente del ictus. *Med Clin* 2004; 122:528-31.
14. Dávalos A, Castillo J, Martínez-Vila E. Delay in neurological Attention and Stroke Outcome. *Stroke* 1995; 26: 2233-2237.
15. Alvarez-Sabín J, Ribo M, Quintana M, Purroy F, Segura T, Aguilera JM et al. In-hospital care of stroke patients: Importance of expert neurological care. *Stroke* 2006; 37: 711.
16. Sussman BJ, Fitch TSP. Thrombolysis with fibrinolytic in cerebral arterial occlusion. *JAMA* 1958; 167: 1705-09.
17. Yusuf S, Collins R, Peto R, Furberg C, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Hennekens CH: Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: Overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomised controlled trials. *Eur Heart J* 1985; 6: 556-585.
18. ISIS-2 Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
19. Wardlaw JW, Warlow CP, Counsell C. Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 350:607-614.
20. Meyer J, Gilroy J, Barnhart M, Johnson F. Therapeutic thrombolysis in cerebral thromboembolism. *Neurology* 1963; 13: 927-37.
21. Meyer JS, Gilroy J, Barnhart MI, Johnson JF: Anticoagulants plus streptokinase therapy in progressive stroke. *JAMA* 1964; 189: 373.
22. Wardlaw JW, Warlow CP. Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: Does It Work? *Stroke* 1992; 23:1826-1839.
23. Abe T, Kazama M, Naito I, Ueda M, Tanaka T, Higuchi H, Saso S, Kariyone S, Yoshimura M: Clinical evaluation for efficacy of tissue cultured urokinase (TCUK) on cerebral thrombosis by means of multi-center double-blind study. *Blood Vessels* 1981; 12: 321-341.
24. Ohtomo E, Araki G, Itoh E, Tougi H, Matuda T, Atarashi J: Clinical efficacy of urokinase in the treatment of cerebral thrombosis. *Clin Eval* 1985; 13:711-751.
25. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, Yoshida T, Ohkawa S, Ohsumi Y, Kitano K, Tsutsumi A, Yamadori A: Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology* 1992; 42:976-982.
26. Jamaguchi T., Hayakawa T., Kikuchi H. (1993) Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Acute Thromboembolic Stroke: A Placebo-Controlled, Double-Blind Trial.

- In: del Zoppo G.J., Mori E., Hacke W. (eds) *Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke II*. Springer, Berlin, Heidelberg.
27. Hommel M, Cornu C, Boutitie F, Boissel JP. Multicentre Acute Stroke Trial Europe: thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 335: 145-50.
 28. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR. Streptokinase in acute ischaemic stroke: does time of therapy administration affect outcome? *JAMA* 1996; 335:145-50.
 29. Multicentre Acute Stroke Trial: Italy (MAST-I) group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995; 346: 1509-14.
 30. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-87.
 31. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, Von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017-25.
 32. Brott TG, Haley EC Jr, Levy DE, Barsan W, Broderick J, Sheppard GL et al. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke* 1992; 23: 632-40.
 33. Haley EC Jr, Levy DE, Brott TG, Sheppard GL, Wong MC, Kongable GL et al. Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. *Stroke* 1992; 23:641-5.
 34. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352: 1245–51.
 35. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD000213.
 36. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4·5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–29.
 37. Wardlaw JM, Murray VE, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD000213.
 38. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G et al. The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2352-63
 39. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2364-72.

40. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384:1929-35.
41. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Conors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870-947.
42. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC et al. American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016; 47:581-641.
43. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E. for the SYNTHESIS Expansion Investigators. *N Engl J Med* 2013; 368:904-913.
44. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD et al. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. For the Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators *N Engl J Med* 2013; 368: 893-903.
45. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 914-923
46. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11–20.
47. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019–30.
48. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285–95.
49. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009–18.
50. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miguel MA, Molina CA, Rovira A et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296-2306.
51. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC et al. 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. *Stroke* 2015; 46:000-000.

52. Goyal M, Menon B, Van Zwam W, Dippel D, Mitchell P, Demchuk A, et al. for The HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet* 2016; 387:1723-1731.
53. Protocolo para el tratamiento endovascular en el ictus isquémico agudo. Documento de consenso. Foro de ictus de la Asociación Madrileña de Neurología en colaboración con el servicio madrileño de salud [Internet]. 2015 [Consultado 3 Marzo 2018]. Disponible en: <http://www.amn-web.com/docs/protocolo TEIIA. pdf>.
54. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018; 378:11-21.
55. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018; 378: 708-718.
56. Fuentes B, Díez-Tejedor E, Lara M, Frank A, Barreiro P. Organización asistencial en el cuidado del ictus. Las unidades de ictus marcan la diferencia. *Rev Neurol* 2001; 32:101-106.
57. Kalra L, Evans A, Perez I, Knapp M, Donaldson N, Swift CG. Alternative strategies for stroke care: a prospective randomised controlled study of stroke unit, stroke team and domiciliary management of stroke. *Lancet* 2000; 356: 894-899.
58. Iddredavik B, Bakke F, Solberg R, Rokseth R, Haaheim LL, Holme I. Benefit of a stroke unit: a randomized controlled trial. *Stroke* 1999; 22: 1026–103.
59. Lanthorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet* 1993; 342: 395-398.
60. Díez Tejedor E, Fuentes B. Acute care of brain infarction. Do stroke units make the difference? *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 31-39.
61. Fuentes B, Díez-Tejedor E, Ortega-Casarrubios MA, Martínez P, Lara M, Frank. A. Consistency of the benefits of stroke units over years of operation: an 8-year effectiveness analysis. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21:173-179.
62. Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised. Inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane. Database Syst Rev* 2000; CD000197.
63. Gilligan AK, Thrift AG, Sturm JW, Dewey HM, Macdonell RAL, Donan GA. Stroke Units, tissue plasminogen activator, and neuroprotection: Which stroke intervention could provide the greatest community benefit? *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 239-244.
64. Fuentes B, Díez Tejedor E. Unidades de ictus. Una necesidad asistencial coste-efectiva. *Neurología* 2007; 22:456-466.
65. Aboderin I, Venables G: Stroke management in Europe. PanEuropean Consensus Meeting on Stroke Management. *J Intern Med* 1996; 240: 173–180.
66. Kjellström T, Norrving B, Shatchkute A. Helsinborg Declaration 2006 on European Stroke

- Strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23:229-241.
67. Díez Tejedor E. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Barcelona, Prous Science 2006: 1-20.
 68. Hacke W, Boussier MG, Ford G, Bath P, Brainin M, Caso V, et al. Guidelines for management of ischaemic Stroke and transient ischaemic attack. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
 69. Plan de Atención al paciente con ictus de la Comunidad de Madrid [Internet]. 2008 [consultado 5 abril 2018]. Disponible en: http://www.enfermeriacantabria.com/web_enfermeriacantabria/docs/C_digo_Ictus_Comunidad_1.pdf.
 70. Recursos asistenciales del ictus en España 2010: análisis de una encuesta nacional del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares. *Neurología*. 2011; 26:449-454.
 71. Gomez C. Time is brain. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1993; 3:1-2.
 72. Lee TH. Effective reperfusion for acute myocardial infarction begins with effective health policy. *Ann Intern Med* 1997; 126:652- 653.
 73. Kidwell CS, Alger J, Saver JL. Beyond mismatch: Evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke* 2003; 34:2729 – 2735.
 74. Woodruff TM, Thundiyil J, Tang SC, Sobey CG, Taylor SM, Arumugam TV. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke. *Mol Neurodegener* 2011; 6: 11.
 75. JL. Saver. Time is brain, quantified. *Stroke* 2006; 37:263-266.
 76. Meretoja A, Keshtkaran M, Saver JL, Tatlisumak T, Parsons MW, Kaste M et al. Save a minute, save a day. *Stroke* 2014; 45: 1053-8.
 77. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375:1695-1703.
 78. Goyal M, Jadhav AP, Bonafe A, Diener H, Mendes Pereira V, et al; SWIFT PRIME investigators. Analysis of Workflow and Time to Treatment and the Effects on Outcome in Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: Results from the SWIFT PRIME Randomized Controlled Trial. *Radiology* 2016; 279:888-97.
 79. Donnan GA, Baron JC, Davis SM, Sharp FR (eds): *The Ischaemic Penumbra*. New York, Inform Healthcare 2007; pp 7-20.
 80. Baron JC, Boussier MG, Rey A, Guillard A, Comar D, Castaigne P: Reversal of focal 'misery- perfusion syndrome' by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with 150 positron emission tomography. *Stroke* 1988; 12: 454-459.

81. Darby DG, Barber PA, Gerraty RP, Desmond PM, Yang Q, Parsons M, et al. Pathophysiological topography of acute ischemia by combined diffusion weighted and perfusion MRI. *Stroke* 1999; 30: 2043–2052.
82. Heiss WD, Huber M, Fink GR, Herholz K, Pietrzyk U, Wagner R et al. Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12: 193–203.
83. Markus R, Reutens DC, Kazui S, Read S, Wright P, Pearce DC et al. Hypoxic tissue in ischaemic stroke: persistence and clinical consequences of spontaneous survival. *Brain* 2004; 127: 1427–1436.
84. Davis S, Donnan G. Time Is Penumbra: Imaging, Selection and Outcome. *Cerebrovasc Dis* 2014; 38:59–72.
85. Ribo M, Molina CA, Cobo E, Cerda N, Tomasello A, Quesada H et al. Association between time to reperfusion and outcome is primarily driven by the time from imaging to reperfusion. *Stroke* 2016; 47: 999–1004.
86. Lansberg MG, Cereda CW, Mlynash M, Mishra NK, Inoue M, Kemp S et al. Response to endovascular reperfusion is not time-dependent in patients with salvageable tissue. *Neurology* 2015; 85: 708–714.
87. Jovin TG, Saver JL, Ribo M, Pereira V, Furlan A, Bonafe A et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int J Stroke* 2017; 12: 641-652.
88. Mishra NK, Albers GW, Davis SM, Donnan GA, Furlan AJ, Hacke W et al. Mismatch based delayed thrombolysis: a meta-analysis. *Stroke* 2010; 41:e25–e33.
89. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E et al. DEFUSE Investigators: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006; 60: 508–517.
90. Ma H, Parsons MW, Christensen S, Campbell BCV, Churilov L, Connelly A et al. A multicentre, randomized, double blinded, placebo controlled phase III study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke* 2012; 7:74-80.
91. Wang Y, Liao X, Zhao X, Wang C, Liu L, Zhou Y et al. Imaging-based thrombolysis trial in acute ischemic stroke-II (ITAIS-II). *Int J Stroke* 2009; 4:49-53.
92. Thomalla G, Fiebach JB, Østergaard L, Pedraza S, Thijs V, Nighoghossian N et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test efficacy and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in wake-up stroke (WAKE-UP). *Int J Stroke* 2014; 9:829-36.

93. Estrategia en ictus del SNS. Ministerio de Sanidad y Política Social [Internet]. 2008 (consultado 3 Julio 2018). Disponible en: [Http://www.semg.es/doc/documentos_SEMG/estrategias_ictus_SNS.pdf](http://www.semg.es/doc/documentos_SEMG/estrategias_ictus_SNS.pdf)
94. California Acute Stroke Pilot Registry (CASPR) Investigators. Prioritizing interventions to improve rates of thrombolysis for ischemic stroke. *Neurology* 2005; 64: 654-9.
95. Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 373-8.
96. Pérez de la Ossa-Herrero, N. Early access to stroke referral centres offers clinical benefits: the stroke code. *Rev Neurol* 2008. 16-31; 47:427-33.
97. Belvis R, Cocho D, Martí-Fàbregas J, Pagonabarraga J, Aleu A, García-Bargo MD et al: Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year clinical practice in Barcelona, Spain. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 96–101.
98. Álvarez-Sabín J, Molina CA, Abilleira S, Montáner J, García Alfranca F, Jiménez-Fabrega X et al: Impacto del código ictus en la eficacia del tratamiento trombolítico. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 47–51.
99. Gómez CR, Malkoff MD, Sauer CM, Tulyapronchote R, Burch CM, Banet GA: Code Stroke. An attempt to shorten inhospital therapeutic delays. *Stroke* 1994; 25: 1920–1923.
100. Zarza B, Alonso de Leciñana M, García-Barragán N, Díaz-Sánchez M, López-Sendón J, Cruz-Culebras A et al: Influence of the experience and of out-of-hospital stroke code in thrombolytic treatment of acute stroke. *Neurología* 2008; 23: 349–355.
101. Plan de Atención al Paciente con Ictus de la Comunidad de Madrid [Internet]. 2014 (consultado 6 Mayo 2017). Disponible en: http://www.madrid.org/es/transparencia/sites/default/files/plan/document/910_639_plan_ictus_250614_0.pdf.
102. Navarro Soler IM, Ignacio García E, Masjuan Vallejo J, Gállego Culleré J, Mira Solves JJ. Conjunto de indicadores de calidad asistencial en el abordaje del ictus. *Neurología*. En prensa 2017.
103. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2018; 49: e46-e110.
104. Gandhi CD, Al Mufti F, Singh IP, Abruzzo T, Albani B, Ansari SA. Neuroendovascular management of emergent large vessel occlusion: update on the technical aspects and standards of practice by the Standards and Guidelines Committee of the Society of NeuroInterventional Surgery. *J Neurointerv Surg* 2018; 10:315-320.
105. Goyal M, Menon BK, Hill MD, Demchuk A. Consistently achieving computed tomography to endovascular recanalization <90 minutes: solutions and innovations. *Stroke* 2014; 45: e252-6.

106. Kamal N, Benavente O, Boyle K, Buck B, Butcher K, Casaubon LK et al. Good is not Good Enough: The Benchmark Stroke Door-to-Needle Time Should be 30 Minutes. *Can J Neurol Sci* 2014; 41:694-6.
107. Alonso de Leciñana, Fuentes B, Ximénez-Carrillo Á, Vivancos J, Masjuan J, Gil-Nuñez A et al. A collaborative system for endovascular treatment of acute ischaemic stroke: the Madrid StrokeNetwork experience. *Eur J Neurol* 2016; 23:297-303.
108. Alonso de Leciñana M, Díaz-Guzmán J, Egido JA, García Pastor A, Martínez Sánchez P, Vivancos J et al. Endovascular treatment in acute ischaemic stroke. A stroke care plan for the region of Madrid. [Tratamiento endovascular en el ictus agudo. Plan de atención al ictus en la Comunidad de Madrid]. *Neurologia* 2013; 28:425–434.
109. Rodríguez-Pardo J, Fuentes B, Alonso de Leciñana M, Ximénez-Carrillo Á, Zapata-Wainberg G, Álvarez-Fraga J et al. The Direct Referral to Endovascular Center criteria: a proposal for pre-hospital evaluation of acutestroke in the Madrid Stroke Network. *Eur J Neurol* 2017; 24: 509-515.
110. Pérez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, Querol M, Millán M, Gomis M et al. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale. *Stroke* 2014; 45:87-91.
111. Holodinsky JK, Williamson TS, Kamal N, Mayank D, Hill MD, Goyal M. Drip and Ship Versus Direct to Comprehensive Stroke Center: Conditional Probability Modeling. *Stroke* 2017; 48:233-238.
112. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology* 2012; 79: 306–13.
113. Meretoja A, Weir L, Ugalde M, Yassi N, Yan B, Hand P, et al. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology* 2013; 81: 1071-6.
114. Masjuán J, Álvarez-Sabín J, Arias-Rivas S, Blanco M, de Felipe A, Escudero-Martínez I, Fuentes B et al. Urgent stroke care in hospitals with a stroke unit. Quick proyect. *Rev Neurol* 2016; 62:303-10.
115. Iglesias Mohedano AM, García Pastor A, García Arratibel A, Sobrino García P, Díaz Otero F, Romero Delgado F et al. Factors associated with in-hospital delays in treating acute stroke with intravenous thrombolysis in a tertiary centre. *Neurologia*. 2017; 32: 274.
116. Ford AL, Williamns JA, Spencer M, McCammon C, Khoury N, Sampson T et al. Reducing Door-to-Needle Times using Toyota's Lean Manufacturing Principles and Value Stream Analysis. *Stroke* 2012; 43: 3395–3398.
117. Templeton, Gary F. A Two-Step Approach for Transforming Continuous Variables to Normal: Implications and Recommendations for IS Research. *Communications of the Association for Information Systems*. 2011; Vol. 28, Article 4.

118. QulCR (Quality Improvement and Clinical Research) Alberta Stroke Program. Door-to-Needle Initiative [internet]. (Acceso 25 de abril de 2018). Disponible en: <http://ucalgary.ca/quicr/quality-improvement/doorneedle-initiative>.
119. Busby L, Owada K, Dhungana S, Zimmermann S, Coppola V, Ruban R et al. CODE FAST: a quality improvement initiative to reduce door-to-needle times. *J Neurointerv Surg* 2016; 8: 661–664.
120. Van Schaik SM, Van der Veen B, Van den Berg-Vos RM, Weinstein HC, Bosboom WM. Achieving a door-to-needle time of 25 minutes in thrombolysis for acute ischemic stroke: a quality improvement project. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 2900–2906.
121. Kamal N, Holodinsky JK, Stephenson C, Kashayp D, Demchuk AM, Hill MD et al. Improving door-to-needle times for acute ischemic stroke: Effect of rapid patient registration, moving directly to computed tomography, and giving alteplase at the computed tomography scanner. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e003242.
122. Casolla B, Bodenant M, Girot M, Cordonnier C, Pruvo JP, Wiel et al. Intra-hospital delays in stroke patients treated with rt-PA: impact of preadmission notification. *J Neurol* 2013; 260: 635–639.
123. Ruff IM, Ali SF, Goldstein JN, Lev M, Copen WA, McIntyre J et al. Improving door-to-needle times: A Single Center Validation of the Target Stroke Hypothesis. *Stroke* 2014; 45: 504–508.
124. Walter S, Kostopoulos P, Haass A, Lesmeister M, Grasu M, Grunwald I et al. Point-of-care laboratory halves door-to-therapy-decision time in acute stroke. *Ann Neurol* 2011; 69: 581–586.
125. Kamal N, Smith E, Jeerakathil T, Hill M. Thrombolysis: Improving door-to-needle times for ischemic stroke treatment. A narrative review. *Int J Stroke* 2018; 13: 268-276.
126. Iglesias Mohedano AM, García Pastor A, Díaz Otero F, Vázquez Alen P, Martín Gómez MA, Simón Campo P, Salgado Cámara P, Esteban de Antonio E, Lázaro García E, Funes Molina C, Del Valle Diéguez M, Saura Lorente J, Fernández Bullido Y, Gil Nuñez A. A new protocol reduces median door-to-needle time to the benchmark of 30 minutes in acute stroke treatment. *Neurologia*. En prensa 2018.
127. American Heart Association/American Stroke Association. Target: Stroke Phase II [Internet]. (Acceso 6 Julio 2017). Disponible en: http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/Professionals/TargetStroke/Target-Stroke-Phase-II_UCM_469859_Article.jsp#.WV59aTPMxn4.
128. Heo JH, Kim YD, Nam HS, Honk KS, Ahn HS, Cho HJ et al. A computerized in-hospital alert system for thrombolysis in acute stroke. *Stroke* 2010; 41: 1978–1983.
129. Mikulík R, Kadlecová P, Czlonkowska A, Kobayashi A, Brozman M, Svigelj V et al. Safe Implementation of Treatments in Stroke-East Registry (SITS-EAST) Investigators. *Stroke* 2012; 43:1578-83.

130. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Grau-Sepulveda MV et al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation* 2011; 22:123:750-8.
131. Choi P, Desai JA, Kashyap D, Stephenson C, Kamal N, Vogt TS et al. Are all stroke patients eligible for fast alteplase treatment? An analysis of unavoidable delays. *Acad Emerg Med* 2016; 23:393–399.
132. Kamal N, Sheng S, Xian Y, Matsouaka R, Hill MD, Bhatt DL et al. Delays in Door-to-Needle Times and their impact on treatment time and outcomes in get with the Guidelines-Stroke. *Stroke* 2017; 48: 946–954.
133. Rotanski SK, Shahn Z, Elkind MSV, Liberman AL, Marshall RS, Stillman JI et al. Door-to-Needle Delays in Minor Stroke: A Causal Inference Approach. *Stroke* 2017; 48:1980-198.
134. Sarrai A, Medrek S, Albright K, Martin-Schild S, Bibars W, Vahidy F et al. Posterior circulation stroke is associated with prolonged door-to-needle time. *Int J Stroke* 2015; 10:672-8.
135. Fang K, Churilov L, Weir L, Dong Q, Davis S, Yan B. Thrombolysis for acute ischemic stroke: do patients treated out of hours have a worse outcome? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23:427-32.
136. Díaz-Otero F, Gil-Núñez A, García-Pastor A, Alonso de Leciñana M, Masjuan J, Egido et al. Influencia del día de asistencia (Laborable Versus Festivo) en el tratamiento con trombólisis intravenosa del ictus isquémico. LXII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona. 2010.
137. García Pastor A, Díaz Otero F, Gil Navarro S, Cuello JP, Sobrino García P, García Arratibel, et al. Vascular imaging before intravenous thrombolysis: consequences of in-hospital delay in applying two diagnostic procedures. *J Neuroimaging*. 2015; 25:397-402.
138. Lima A, Sapkota S, Auchus AP, Sugg R. Does advanced imaging delay time to administration of intravenous rt-PA in the acute ischemic stroke patient? *Stroke* 2012; 43:A69.
139. Bal S, Menon BK, Demchuk AM, Hill MD. Routine CT angiography in acute stroke does not delay thrombolytic therapy. *Can J Neurol Sci* 2012; 39:499-501.
140. Salottolo KM, Fanale CV, Leonard KA, Frei DF, Bar-Or D. Multimodal imaging does not delay intravenous thrombolytic therapy in acute stroke. *Am J Neuroradiol* 2011; 32:864-868.
141. Nedelmann M, Stolz E, Gerriets T, Baumgartner RW, Malferrari G, Seidel G et al. Consensus recommendations for transcranial color-coded duplex sonography for the assessment of intracranial arteries in clinical trials on acute stroke. *Stroke* 2009; 40:3238-3244.
142. Köhrmann M, Schellinger PD, Breuer L, Dohrn M, Kuramatsu JB, Blinzler C et al. Avoiding in hospital delays and eliminating the three-hour effect in thrombolysis for stroke.


- International journal of stroke 2011; 6: 493–7.
143. Mikulík R, Kadlecová P, Czlonkowska A, Kobayashi A, Brozman M, Svigelj V, et al. Factors influencing in-hospital delay in treatment with intravenous thrombolysis. *Stroke* 2012; 43:1578–83.
 144. Maestre-Moreno, J.F, Arnáiz-Urrutia, C, Del Saz-Saucedo, P, Fernández-Pérez, M.D, Vatz, K.A, Fera-Vilar, I, et al. Impacto de las advertencias contra la procrastinación sobre las demoras en la trombólisis del ictus. *Rev Neurol* 2007; 44:643-6.
 145. Dong Y, Yang L, Ren J, Nair DS, Parker S, Jahnle JL et al. Intravenous tissue plasminogen activator can be safely given without complete blood count results back. *PLoS ONE* 2015; 10:e0131234.
 146. Cucchiara BL, Jackson B, Weiner M, Messe SR. Usefulness of checking platelet count before thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38:1639–1640.
 147. Gottesman RF, Alt J, Wityk RJ, Llinas RH. Predicting abnormal coagulation in ischemic stroke: reducing delay in rt-PA use. *Neurology* 2006; 67: 1665-7.
 148. Saposnik G, Reeves MJ, Johnston SC, Bath PM, Ovbiagele B; VISTA Collaboration. Predicting clinical outcomes after thrombolysis using the iScore: results from the Virtual International Stroke Trials Archive. *Stroke* 2013; 44: 2755–2759.
 149. Iglesias Mohedano AM, García Pastor A, Díaz Otero F, Vázquez Alen P, Vales Montero M, Luque Buzo E, et al. Efficacy of New Measures Saving Time in Acute Stroke Management: A Quantified Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26:1817-1823.
 150. Saber H, Silver B, Santillan A, Azarpazhooh MR, Misra V, Behrouz. Role of emergent chest radiography in evaluation of hyperacute stroke. *Neurology* 2016; 87:782-5.
 151. Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, Bluhmki E, Lyden P, Meretoja A et al. VISTA Collaborators. Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings? *Stroke* 2013; 44:727–733.
 152. Kamal N, Holodinsky JK, Stephenson C, Kashayp D, Demchuk AM, Hill MD et al. Improving door-to-needle times for acute ischemic stroke: Effect of rapid patient registration, moving directly to computed tomography, and giving alteplase at the computed tomography scanner. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e003242.
 153. Rizos T, Herweh C, Jenetzky E, Lichy C, Ringleb PA, Hacke W. Point-of-care international normalized ratio testing accelerates thrombolysis in patients with acute ischemic stroke using oral anticoagulants. *Stroke* 2009; 40:3547-51.
 154. Walter S, Kostopoulos P, Haass A, Lesmeister M, Grasu M, Grunwald I. Point-of-care laboratory halves door-to-therapy-decision time in acute stroke. *Ann Neurol* 2011; 69: 581-6.
 155. Xian Y, Smith EE, Zhao X, Peterson ED, Olson DM, Hernandez AF et al. Strategies used by hospitals to improve speed of tissue-type plasminogen activator treatment in acute ischemic stroke. *Stroke* 2014; 45: 1387-1395.
 156. Xian Y, Xu H, Lytle B, Blevins J, Peterson ED, Hernandez AF et al. Use of strategies to

- improve Door-to-Needle Times with Tissue-Type Plasminogen activator in acute ischemic stroke in clinical practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e003227.
157. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda MV, Pan W et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA* 2013; 209:2 480-8.
 158. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA* 2014; 31:1632-40.
 159. Kim JT, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Navalkale DD, Grotta JC et al. Treatment With Tissue Plasminogen Activator in the Golden Hour and the Shape of the 4.5-Hour Time-Benefit Curve in the National United States Get With The Guidelines-Stroke Population. *Circulation* 2017; 135:128-139.
 160. Ebinger M, Kunz A, Wendt M, Rozanski M, Winter B, Waldschmidt C et al. Effects of golden hour thrombolysis: a Prehospital Acute Neurological Treatment and Optimization of Medical Care in Stroke (PHANTOM-S) substudy. *JAMA Neurol* 2015; 72: 25-30.

11. ABREVIATURAS

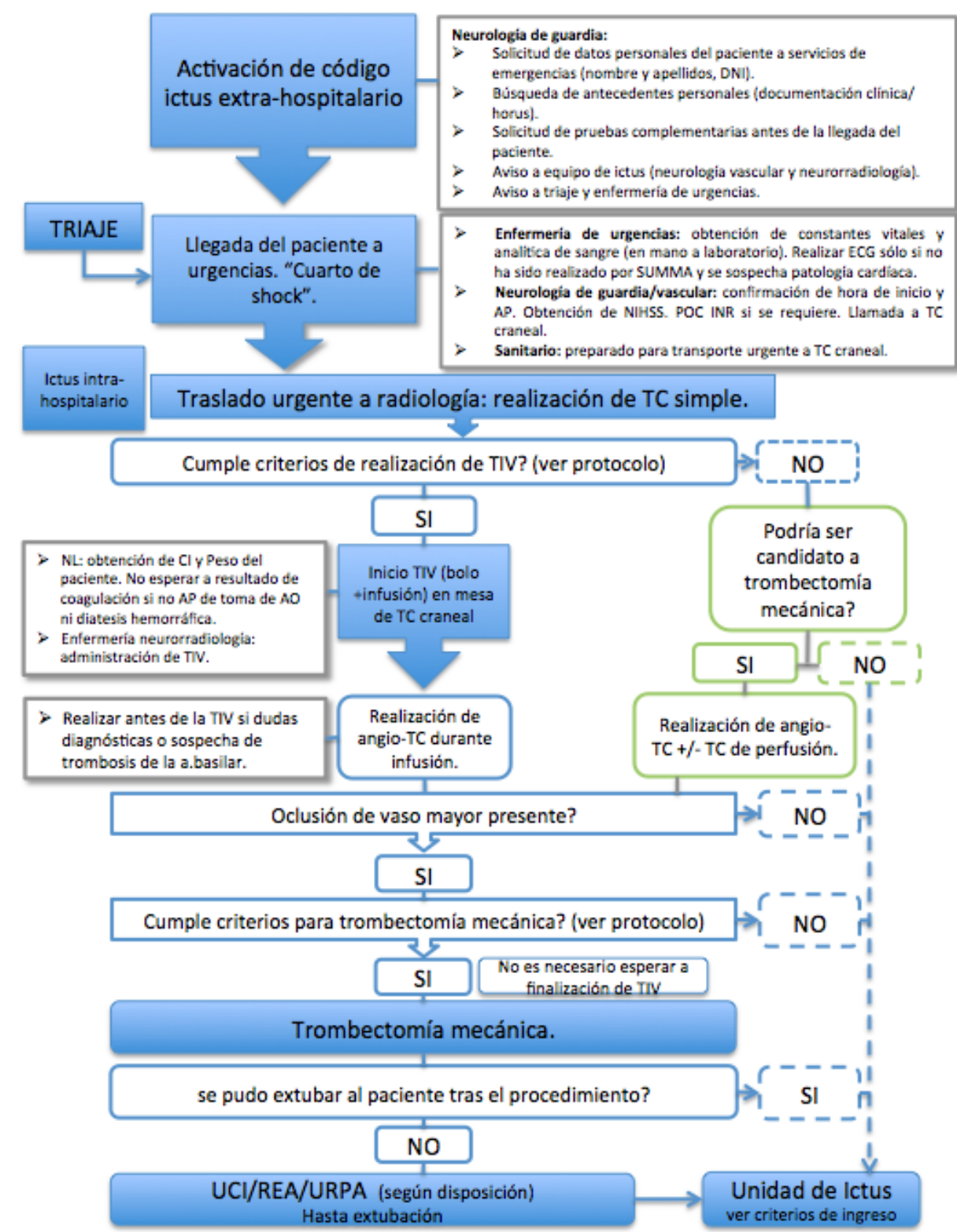
American-Heart Association/American Stroke Association	AHA/ASA
Accidente isquémico transitorio	AIT
Antecedentes personales	AP
The Alberta stroke program early CT score	ASPECTS
Desviaciones estándar	DE
Dislipemia	DL
Diabetes mellitus	DM
Difusión/perfusión	DWI/PI
European Cooperative Acute Stroke Study	ECASS
Electrocardiograma	ECG
Estrategia del Ictus del Sistema Nacional de Salud	EISNS
Escala Rankin modificada	eRm
European Stroke Organization	ESO
Embollic Stroke of Undetermined Source	ESUS
Fibrilación auricular	FA
Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología	GEECV-SEN
Hipertensión arterial	HTA
International Normalized Ratio	INR
National Institutes of Health Stroke Scale	NIHSS
National Institute of Neurological Disorders and Stroke	NINDS
Número necesario a tratar	NNT
Oxford Handicap Score	OHS
Organización Mundial de la Salud	OMS
Odds ratio	OR
Tomografía de Emisión de Positrones	PET
Pruebas Complementarias	PPCC
Rapid Arterial Occlusion Evaluation	RACE
Rango intercuartílico	RIQ
Resonancia Magnética Craneal,	RMN craneal
Recombinant tissue plasminogen activator	rt-PA
Estreptokinasa	SK
Tomografía Computarizada	TC
Thrombolysis in cerebral infarction	TICI
Trombólisis Intravenosa	TIV
Trial of Org 10172 in Acute Stroke Registry	TOAST
Unidades de ictus	UI

12.1. ANEXO I. FICHA DE RECOGIDA DE DATOS.

Protocolo de atención al ictus		Hospital General Universitario "Gregorio Marañón"  UNIDAD DE ICTUS SERVICIO DE NEUROLOGÍA	
Ficha de recogida de datos (Rellenar una por cada paciente con ictus agudo candidato a TIV)			
Fecha de inicio (dd/mm/aa):	/ /	¿ACTIVACIÓN CÓDIGO?: sí no	
Hora de inicio (hh:mm):	:	PEGATINA IDENTIFICATIVA	
Hora de llegada al hospital:	:		
Hora de valoración por NL:	:		
Hora de administración rtpa:	:		
Hora de llegada a la Unidad de Ictus:	:		
A rellenar por el equipo de vascular			
Tiempo Inicio-Puerta		COMENTARIOS:	
Tiempo Puerta-TC			
Tiempo realización TC simple			
Tiempo realización angioTC			
Tiempo Puerta-Aguja			
Tiempo Inicio-Aguja			
¿Paciente atendido por adjunto de vascular?	Sí No		

Antes de la llegada del paciente:		Comentarios/Problemas	
- ¿Se pudo registrar al paciente antes de su llegada?	sí no		
- ¿Se solicitaron las pruebas complementarias (AS y TC)?	sí no		
- ¿Se revisó la historia clínica/antecedentes personales?	sí no		
En el cuarto de shock:			
- ¿Se realizó ECG?	sí no		
En el TC:			
- ¿Se utilizó coaguchek?	sí no		
- ¿Se realizó angioTC? (subraye la opción):	sí no		
1. Paciente con diagnóstico dudoso/2. Fuera de ventana/3. Contraindicación TIV/4. Sospecha de trombosis arteria basilar/5. Otras (especificar):			
- ¿Se administró bolo en TC?	sí no		
- ¿Colaboraron adjunto y residente en conjunto en la atención al código ictus? (presencia del adjunto durante la atención al paciente).	sí no		
- ¿Se realizó neurosonología?	sí no		

12.2. ANEXO II. CIRCUITO DE PACIENTES EN FASE AGUDA DEL ICTUS.



12.3. ANEXO III. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES DEL PERÍODO PREINTERVENCIÓN.

n=239	Mediana Tiempo Puerta-Aguja 52 min		p
	SI	NO	
Edad			
<45	47	53	0.21
45-80	53	50	0.60
>80	53	52	0.93
Sexo: Varón	55	56	0.101
NIHSS basal			
1-4	52	42	0.50
5-20	52	50	0.94
>20	55	52	0.63
Horario			
Laboral (8-14 horas)	54		0.71
Tardes (15-21 horas)	53		
Noches (22-7 horas)	51		
Fibrilación auricular	60	51	0.387
Tabaquismo	57	51.5	0.481
Hipertensión arterial	53	51	0.672
Dislipemia	54	50	0.351
Diabetes Mellitus	49	54	0.274
Ictus previo	55	52	0.670
Pre-aviso	51	72	0.008
Tiempo Inicio-Puerta < 90 min	58	48	0.003
Glucemia basal>155	56	51	0.495
Presión arterial>180	52	53	0.480
Ictus en territorio posterior	65	52	0.140
Realización de angioTC previo a TIV	59	48.5	0.004
Realización de neurosonología	49	55	0.316

Tabla 17. Análisis de los tiempos de actuación (tiempo Puerta-Aguja) en los pacientes tratados con TIV en el período preintervención.

	Análisis de regresión Univariante			Análisis de regresión Multivariante		
	B (IC 95%)	β	p	B (IC 95%)	β	p
Edad	0.02 (-0.23-0.28)	0.01	0.87	0.08 (-0.18- 0.04)	0.04	0.53
Sexo (varón)	4.49 (-2.18-11.16)	0.09	0.19	4.74 (-3.32 -10.00)	0.06	0.324
NIHSS basal	0.09 (-0.53-0.71)	0.02	0.78	-0.15 (-0.76- 0.45)	-0.03	0.611
Pre-aviso	-19.23 (-29.25- -9.22)	-0.22	<0.001	-21.33 (-31.41- -11.26)	-0.26	<0.001
AngioTC previo a TIV	10.41 (3.52-17.30)	0.19	0.003	7.31 (0.26- 14.36)	0.13	0.043
Tiempo Inicio-Puerta	-0.13 (-0.20- -0.06)	-0.24	<0.001	-0.10 (-0.17- -0.03)	-0.17	0.006

Tabla 18. Análisis de regresión en los pacientes tratados con TIV en el período preintervención. Relación de los factores demográficos (edad, sexo, NIHSS basal), la realización de angioTC y el tiempo de evolución hasta la llegada al hospital con el tiempo Puerta-Aguja.

13. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

13.1. COMUNICACIONES ORALES.

1. Iglesias Mohedano AM, García Pastor A, García Arratibel A, Sobrino García P, Díaz Otero F, Romero Delgado F, Domínguez Rubio R, Muñoz González A, Vázquez Alen P, Villanueva Osorio JA, Gil Núñez A. Factores que influyen en los tiempos puerta-aguja en un hospital terciario de la Comunidad de Madrid. XI Reunión Anual de la Asociación Madrileña de Neurología. Madrid; 2013.
2. Iglesias Mohedano AM, García Pastor A, Garcia Arratibel A, Diaz Otero F, Sobrino Garcia P, Romero Delgado F, Dominguez Rubio R, Vázquez Alen P, Muñoz González A, Villanueva Osorio JA, Gil Nuñez A. Factores que influyen en el retraso intrahospitalario del tratamiento del ictus agudo con trombólisis intravenosa en un hospital terciario. LXV Reunión de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona; 2013.
3. Iglesias Mohedano AM, García Pastor A, Diaz Otero F, Vázquez Alen P, Chavarría Cano B, Luque Buzo E, Redondo Ráfales N, Vales Montero M, Fernández Bullido Y, Villanueva Osorio JA, Gil Nuñez A. Un nuevo protocolo intrahospitalario de actuación en el ictus agudo acorta los tiempos Puerta-Aguja de la trombólisis intravenosa. LXVII Reunión de la Sociedad Española de Neurología. Valencia; 2015. **Comunicación estelar.**
4. Iglesias Mohedano AM, García Pastor A, Diaz Otero F, Vázquez Alen P, Hidalgo de la Cruz M, Lozano Ros A, Miranda Acuña J, Garcia Arratibel A, Sobrino Garcia P, Fernández Bullido Y, Villanueva Osorio JA, Gil Nuñez A. Análisis de la eficacia de las distintas medidas puestas en marcha en un hospital terciario para reducir los tiempos de actuación intrahospitalarios en el ictus agudo. LXVII Reunión de la Sociedad Española de Neurología. Valencia; 2015.

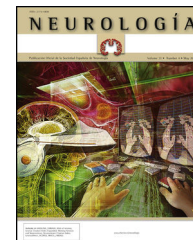
13.2. COMUNICACIONES PÓSTER.

1. Iglesias Mohedano AM, García Pastor A, García Arratibel A, Sobrino García P, Díaz Otero F, Romero Delgado F, Domínguez Rubio R, Muñoz González A, Vázquez Alen P, Villanueva Osorio JA, Gil Núñez A. Factors associated with in-hospital delays for intravenous thrombolysis in a tertiary stroke care hospital. 23th European Stroke Conference. Niza, Francia; 2014.
2. Iglesias Mohedano AM, García Pastor A, Garcia Arratibel A, Diaz Otero F, Sobrino Garcia P, Romero Delgado F, Dominguez Rubio R, Vázquez Alen P, Muñoz González A, Villanueva Osorio JA, Gil Nuñez A. A new interventional protocol cuts intravenous thrombolysis door-to-needle time in a tertiary hospital. European Stroke Organization Conference. Glasgow, Reino Unido; 2015.

3. Iglesias Mohedano AM, García Pastor A, Díaz Otero F, Vázquez Alen P, Chavarría Cano B, Luque Buzo E, Redondo Ráfales N, Vales Montero M, Fernández Bullido Y, Villanueva Osorio JA, Gil Nuñez A. Reducing in-hospital delays in acute stroke patient care: Analysis of a new interventional protocol in a tertiary stroke hospital. European Stroke Organization Conference. Glasgow, Reino Unido; 2015.
4. Iglesias Mohedano AM, García Pastor A, Díaz Otero F, Vázquez Alen P, Fernández Bullido Y, Del Valle Diéguez M, Saura Lorente J, Castro Reyes E, Villoria Medina F, Fortea Gil F, Gil Núñez, A. A protocol designed to reduce in-hospital delays in treatment with intravenous thrombolysis also allow to reduce time to groin puncture for endovascular treatment. European Stroke Organization Conference. Praga, República Checa; 2017.

13.3. ARTÍCULOS EN REVISTAS.

1. Iglesias Mohedano AM, García Pastor A, García Arratibel A, Sobrino García P, Díaz Otero F, Romero Delgado F, Domínguez Rubio R, Muñoz González A, Vázquez Alen P, Fernández Bullido Y, Villanueva Osorio JA, Gil Núñez A. Identificación de los factores que influyen en el retraso intrahospitalario del inicio de trombólisis intravenosa en el ictus agudo en un hospital terciario. "Factors associated with in-hospital delays for intravenous thrombolysis in a tertiary stroke care hospital". *Neurologia* 2016; 31:452-8.
2. Iglesias Mohedano AM, García Pastor A, Vázquez Alen P, Díaz Otero F, Fernández Bullido Y, Villanueva Osorio JA, Gil Núñez A. Identificación de los factores que influyen en el retraso intrahospitalario del inicio de trombólisis intravenosa en el ictus agudo en un hospital terciario. Contestación a replica. "Factors associated with in-hospital delays for intravenous thrombolysis in a tertiary stroke care hospital. Reply to a letter". *Neurologia* 2017; 32:274.
3. Iglesias Mohedano AM, García Pastor A, Díaz Otero F, Vázquez Alen P, Vales Montero M, Luque Buzo E. Efficacy of New Measures Saving Time in Acute Stroke Management: A Quantified Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26:1817-1823.
4. Iglesias Mohedano AM, García Pastor A, Díaz Otero F, Vázquez Alen P, Martín Gómez MA, Simón Campos P, Salgado Cámara P, Esteban de Antonio E, Lázaro García E, Funes Molina C, del Valle Diéguez M, Saura Lorente J, Fernández Bullido Y, Gil Nuñez A. Un nuevo protocolo intrahospitalario reduce el tiempo Puerta-Aguja en el ictus agudo tratado con trombólisis intravenosa a menos de 30 minutos. "A new protocol reduces median door-to-needle time to the benchmark of 30 minutes in acute stroke treatment". *Neurología*. En prensa 2018. Disponible en: doi: 10.1016/j.nrl.2018.04.001.



ORIGINAL ARTICLE

Factors associated with in-hospital delays in treating acute stroke with intravenous thrombolysis in a tertiary centre[☆]



A.M. Iglesias Mohedano*, A. García Pastor, A. García Arratibel, P. Sobrino García, F. Díaz Otero, F. Romero Delgado, R. Domínguez Rubio, A. Muñoz González, P. Vázquez Alen, Y. Fernández Bullido, J.A. Villanueva Osorio, A. Gil Núñez

Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Received 13 July 2014; accepted 2 December 2014

Available online 29 July 2016

KEYWORDS

Intravenous thrombolysis;
Door-to-needle time;
Computed tomography angiography;
Ischaemic stroke;
Three-hour effect;
In-hospital delays

Abstract

Objective: This study aims to determine which factors are associated with delays in door-to-needle (DTN) time in our hospital. This will help us design future strategies to shorten time to treatment with intravenous thrombolysis (IVT).

Methods: Retrospective analysis of a prospective cohort of patients with ischaemic stroke treated with IVT in our hospital between 2009 and 2012. We analysed the relationship between DTN time and the following variables: age, sex, personal medical history, onset-to-door time, pre-hospital stroke code activation, blood pressure and blood glucose level, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), computed tomography angiography (CTA) and/or doppler/duplex ultrasound (DUS) performed before IVT, time to hospital arrival, and day of the week and year of stroke.

Results: Our hospital treated 239 patients. Median time to treatment in minutes (IQR): onset-to-door, 84 (60–120); door-to-CT, 17 (13–24.75); CT-to needle, 34 (26–47); door-to-needle, 52 (43–70); onset-to-needle, 145 (120–180). Door-to-needle time was significantly shorter when code stroke was activated, at 51 vs. 72 min ($P=0.008$), and longer when CTA was performed, at 59 vs. 48.5 min ($P=0.004$); it was also longer with an onset-to-door time <90 min, at 58 vs. 48 min ($P=0.003$). The multivariate linear regression analysis detected 2 factors affecting DTN: code stroke activation (26.3% reduction; $P<0.001$) and onset-to-door time (every 30 min of onset-to-door delay corresponded to a 4.7 min increase in DTN time [$P=0.02$]). On the other hand, CTA resulted in a 13.4% increase in DTN ($P=0.03$). No other factors had a significant influence on door-to-needle time.

[☆] Please cite this article as: Iglesias Mohedano AM, García Pastor A, García Arratibel A, Sobrino García P, Díaz Otero F, Romero Delgado F, et al. Identificación de los factores que influyen en el retraso intrahospitalario del inicio de trombólisis intravenosa en el ictus agudo en un hospital terciario. *Neurología*. 2016;31:452–458.

* Corresponding author.

E-mail addresses: Angarpas@yahoo.es, a.iglesiasmohedano@gmail.com (A.M. Iglesias Mohedano).

Factors associated with in-hospital delays in treating acute stroke with intravenous thrombolysis in a tertiary centre. Reply to a letter[☆]



Identificación de los factores que influyen en el retraso intrahospitalario del inicio de trombólisis intravenosa en el ictus agudo en un hospital terciario. Contestación a réplica

Dear Editor,

We would like to thank Dr Maestre-Moreno for his comments (The 'three-hour effect' constitutes procrastination in thrombolytic stroke treatment) in response to our study 'Factors associated with in-hospital delays in treating acute stroke with intravenous thrombolysis in a tertiary centre'.¹

We agree that the term 'end-of-window effect' is more appropriate than the one we use in our study ('3-hour effect') to refer to the inverse correlation between onset-to-door time and door-to-needle time.^{1–3} 'Procrastination', the term proposed by Maestre-Moreno et al.⁴ in 2005, may also be appropriate to explain this correlation, although this phenomenon is perhaps more complex than the mere postponement of an action. As the authors so rightly point out, many factors may contribute to this effect.

In our experience, the end-of-window effect is linked to the urgency perceived by the neurologist. Patients reaching hospitals more quickly dispose of more time to receive intravenous thrombolysis, which results a slower pace of treatment. Continuous review of in-hospital management times, better adherence to treatment guidelines, and a good level of motivation displayed by the on-call neurology team are crucial for reducing delays. The results of our study led us to develop an action plan to reduce in-hospital management times by implementing several measures, including the ones mentioned above, to eliminate the end-of-window effect. This action plan has achieved positive results: the end-of-window effect has disappeared and CT-to-needle time and in-hospital management times have decreased overall.

Similar results have been reported by other authors, as shown in the 2007 article by Maestre-Moreno et al.⁵

We fully agree that quicker is better and might go so far as to state that 'the sooner the better, and if well managed, better still'; implementing in-hospital action protocols is

essential to achieving this aim. We hope that other centres will soon join us in this initiative.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. Iglesias Mohedano AM, García Pastor A, García Arratibel A, Sobrino García P, Díaz Otero F, Romero Delgado F, et al. Identificación de los factores que influyen en el retraso intrahospitalario del inicio de trombólisis intravenosa en el ictus agudo en un hospital terciario. *Neurología*. 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2014.12.004>, pii: S0213-4853(14)00266-7.
2. Köhrmann M, Schellinger PD, Breuer L, Dohrn M, Kuramatsu JB, Blinzler C, et al. Avoiding in hospital delays and eliminating the three-hour effect in thrombolysis for stroke. *Int J Stroke*. 2011;2011:493–7.
3. Mikulík R, Kadlecová P, Czlonkowska A, Kobayashi A, Brozman M, Svigelj V, et al. Factors influencing in-hospital delay in treatment with intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2012;43:1578–83.
4. Maestre-Moreno JF, Fernández-Pérez MD, Arnáiz-Urrutia C, Mínguez A, Navarrete-Navarro P, Martínez-Bosch J. Trombólisis en el ictus: consideración inapropiada del «período de ventana» como tiempo disponible. *Rev Neurol*. 2005;40:274–8.
5. Maestre-Moreno JF, Arnáiz-Urrutia C, del Saz-Saucedo P, Fernández-Pérez MD, Vatz KA, Feria-Vilar I, et al. Impacto de las advertencias contra la procrastinación sobre las demoras en la trombólisis del ictus. *Rev Neurol*. 2007;44:643–6.

A.M. Iglesias-Mohedano, A. García-Pastor*,
P. Vázquez-Alen, F. Díaz-Otero, Y. Fernández-Bullido,
J.A. Villanueva-Osorio, A. Gil-Núñez

Sección de Neurología Vascular, Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: angarpas@yahoo.es (A. García-Pastor).
2173-5808/

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

[☆] Please cite this article as: Iglesias-Mohedano AM, García-Pastor A, Vázquez-Alen P, Díaz-Otero F, Fernández-Bullido Y, Villanueva-Osorio JA, et al. Identificación de los factores que influyen en el retraso intrahospitalario del inicio de trombólisis intravenosa en el ictus agudo en un hospital terciario. Contestación a réplica. *Neurología*. 2017;32:274.

Efficacy of New Measures Saving Time in Acute Stroke Management: A Quantified Analysis

Ana María Iglesias Mohedano, MD, Andrés García Pastor, MD, Fernando Díaz Otero, MD, Pilar Vázquez Alen, MD, Marta Vales Montero, MD, Elisa Luque Buzo, MD, Nuria Redondo Ráfales, MD, Beatriz Chavarria Cano, MD, Yolanda Fernández Bullido, MD, Jose Antonio Villanueva Osorio, MD, and Antonio Gil Núñez, MD, PhD

Background: Time to treatment remains the most important factor in acute ischemic stroke prognosis. We quantified the effect of new interventions reducing in-hospital delays in acute stroke management and assessed its repercussion on door-to-imaging (DTI), imaging-to-needle (ITN), and door-to-needle (DTN) times. **Methods:** Prospective registry of consecutive stroke patients who were candidates for reperfusion therapy attended in a tertiary care hospital from February 1 to December 31, 2014. A series of measures aimed at reducing in-hospital delays were implemented. We compared DTI, ITN, and DTN times between patients who underwent the interventions and those who did not. **Results:** 231 patients. DTI time was lower when personal history was reviewed and tests were ordered before patient arrival (2.5 minutes saved, $P = .016$) and when electrocardiogram was not made (5.4 minutes saved, $P < .001$). Not performing a computed tomography angiography and not waiting for coagulation results from laboratory before intravenous thrombolysis (25.5%) reduced ITN time significantly (14 and 12 minutes saved, respectively, $P < .001$). These interventions remained as independent predictors of a shorter ITN and DTN time. Completing all steps resulted in the lowest DTI and ITN times (13 and 19 minutes, respectively). **Conclusions:** Every measure is an important part of a chain focused on saving time in acute stroke: the lowest DTI and ITN times were obtained when all steps were completed. Measures shortening ITN time produced a greater impact on DTN time reduction; therefore, ITN interventions should be considered a critical part of new protocols and guidelines. **Key Words:** Door-to-needle time—intravenous thrombolysis—ischemic stroke treatment—door-to-imaging—imaging-to-needle.

© 2017 Published by Elsevier Inc. on behalf of National Stroke Association.

From the Neurology Department-Vascular Neurology Section, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

Received January 3, 2017; revision received April 10, 2017; accepted April 12, 2017.

Grant support: This study was supported by Fundación para la Investigación Biomédica Gregorio Marañón.

Address correspondence to Ana María Iglesias Mohedano, MD, Neurology Department-Vascular Neurology Section, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Luis de Hoyos Sáinz 98, 3B. 28030, Madrid, Spain. E-mail: a.iglesiasmohedano@gmail.com.

1052-3057/\$ - see front matter

© 2017 Published by Elsevier Inc. on behalf of National Stroke Association.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.015>

Introduction

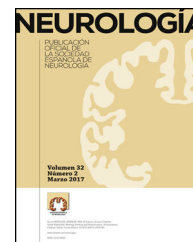
Guidelines on acute stroke management recommend an organized protocol for the emergency evaluation of patients with suspected stroke in order to reduce delays in administering treatment.^{1,2}

In the case of intravenous thrombolysis (IVT) with tissue plasminogen activator (t-PA), the benefit increases proportionally with earlier treatment.^{3,4} Every minute lost from symptom onset to treatment could prove critical for the functional prognosis.⁵



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Un nuevo protocolo intrahospitalario reduce el tiempo puerta-aguja en el ictus agudo tratado con trombolisis intravenosa a menos de 30 minutos

A.M. Iglesias Mohedano^{a,*}, A. García Pastor^a, F. Díaz Otero^a, P. Vázquez Alen^a, M.A. Martín Gómez^a, P. Simón Campo^a, P. Salgado Cámara^a, E. Esteban de Antonio^a, E. Lázaro García^b, C. Funes Molina^a, M. del Valle Diéguez^b, J. Saura Lorente^b, Y. Fernández Bullido^b y A. Gil Nuñez^a

^a Sección de Neurología Vascular, Unidad de Ictus, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Sección de Neurorradiología-Radiología Intervencionista, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 23 de enero de 2018; aceptado el 15 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Tiempo puerta-aguja;
Trombolisis
intravenosa;
Tratamiento del
ictus;
Protocolo
intrahospitalario;
Ictus agudo;
Ictus isquémico

Resumen

Introducción: El objetivo del tiempo puerta-aguja en el ictus isquémico agudo tratado con trombolisis intravenosa (TIV) tiende a situarse actualmente en los 30 min. Determinamos si un nuevo protocolo de actuación intrahospitalario es eficaz para reducir el intervalo puerta-aguja y corregir los factores de demora previamente identificados.

Material y métodos: En 2014 se implantaron gradualmente unas medidas diseñadas para acortar los tiempos de actuación intrahospitalarios en los pacientes tratados con TIV. Se compararon los tiempos de actuación antes (2009-2012) y después (febrero 2014-abril 2017) de la introducción del nuevo protocolo.

Resultados: Se incluyeron 239 pacientes antes y 222 después. Cuando todas las medidas fueron introducidas, la mediana global de tiempo puerta-aguja fue de 27 min (previa 52 min, 48% menos, $p < 0,001$) y de 22 min cuando se activó el código ictus extrahospitalario. El tiempo global al tratamiento (inicio-aguja) se redujo en 26 min de mediana ($p < 0,001$). En el período postintervención ya no se objetivó el «efecto de fin de ventana» ($p = 0,98$). Aunque la angio-TC antes de la TIV continuó retrasando los tiempos de actuación ($p < 0,001$), tras el nuevo protocolo, esta prueba se realizó después del inicio del tratamiento en la mayoría de los casos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a.iglesiasmohedano@gmail.com (A.M. Iglesias Mohedano).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.04.001>

0213-4853/© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Neurología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Iglesias Mohedano AM, et al. Un nuevo protocolo intrahospitalario reduce el tiempo puerta-aguja en el ictus agudo tratado con trombolisis intravenosa a menos de 30 minutos. Neurología. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.04.001>